

**EVANDRO RUSSO**

**TESTES DE INSPEÇÃO VISUAL E COLPOCITOLOGIA:  
VALIDADE E APLICABILIDADE NO PROGRAMA DE  
PREVENÇÃO E DETECÇÃO PRECOCE  
DO CÂNCER DE COLO UTERINO**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Professor Dr<sup>o</sup> Emil Kupek

Florianópolis  
2013

R969t Russo, Evandro, 1963-

Testes de Inspeção Visual e Colpocitologia : Validade e Aplicabilidade no Programa de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino / Evandro Russo ; orientador, Professor Drº Emil Kupek - Florianópolis, SC, 2013. 205 p.; il. color, 21 cm.

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

1. Ciências Médicas. 2. Desempenho diagnóstico. 3. Citologia. 4. Testes de inspeção visual. . Câncer cervical. I. Kupek, Professor Drº Emil. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. III. Título.

CDU – 616-006.6

**EVANDRO RUSSO**

**TESTES DE INSPEÇÃO VISUAL E COLPOCITOLOGIA: VALIDADE E  
APLICABILIDADE NO PROGRAMA DE PREVENÇÃO E DETECÇÃO  
PRECOCE DO CÂNCER DE COLO UTERINO**

Esta tese foi submetida ao processo de avaliação pela Banca Examinadora para obtenção do título de:

**DOUTOR EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

E aprovada em 28 de junho de 2013, atendendo as normas da legislação vigente da Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração: **Investigação Clínica**.

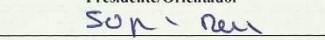
  
Profª Drª Tânia Silvia Fróde

**Coordenadora do Programa**

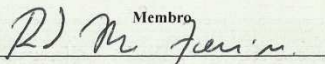
**Banca Examinadora:**

  
Prof. Dr. Emil Kupek

**Presidente/Orientador**

  
Profª Drª Sophie Françoise Mauricette Derchain


**Membro**

  
Profª Drª Rita Maira Zaning

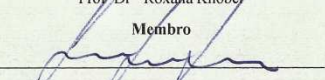
**Membro**

  
Profª Drª Josimari Telino de Lacerda

**Membro**

  
Profª Drª Roxana Knobel

**Membro**

  
Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon

**Membro**

**Florianópolis, 2013**



Dedico essa Tese de Doutorado à minha querida amiga e colega de profissão Maria Nanci Reis Gonçalo, que passou por tudo que não desejamos às nossas pacientes como ginecologistas e, com sua força e proteção divina, obteve superação total, para nossa grande felicidade.



## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor Emil Kupek pela confiança e pelo desafio de me orientar novamente;

À minha mãe pelo incentivo desde pequeno que me despertou a vontade de querer estudar e ser o melhor possível na minha profissão e ao meu pai por incentivar meus estudos e viabilizar minha formação;

À Técnica de enfermagem Francisca Iargas – querida “Chica” por ter sido a pesquisadora voluntária e com isso, ajudado a viabilizar essa tese; pela dedicação e carinho durante todo o período da coleta de dados na Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis (RFCCF);

À querida voluntária da RFCCF, Maria Elaine Santos da Silva por ter me assessorado e cuidado dos protocolos de pesquisa durante toda a execução da coleta de dados;

À presidente da Rede Feminina de Florianópolis Sra. Márcia Helena Blini Barbosa por ter acreditado no meu trabalho e permitido executá-lo nesse local;

Especialmente às queridas voluntárias Sarah Lupselo, Maria Bernadete Flores Tavares, Maria do Céu Tolentino de Souza pelo carinho que me receberam nas sextas feiras de setembro de 2009 a junho de 2012 e à Sra Suely Silveira que fez a ponte entre mim e a diretoria da RFCCF.

Agradeço aos colegas patologistas Joyce Tarnowsky Leitão, Maria Beatriz Cacesse Shiozawa e João Pérciles da Silva Júnior pela participação no estudo assessorando na leitura dos exames de citologia e histologia.

Ao técnico administrativo Sr. Ivo Dedicácio pelo grande auxílio e soluções junto à secretaria do PPGCM;

À Simone Maximiano pela ajuda novamente com a compilação dos dados;

Às minhas amigas e colegas de trabalho do Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC) Maria do Carmo Alves Gomes Loureiro e Inêz Maria Pereira pela força e compreensão durante toda essa jornada de trabalho;

Ao meu amigo cearense Professor Doutor Vilmar Ferreira de Souza (UNILAB) pela força, incentivo e dicas de sempre;

Aos meus amigos Jorge Brasil e Maria Nanci Gonçalo pela força, amizade, carinho, compreensão e incentivo.





“A próxima fronteira não está somente à sua frente,  
ela está dentro de você.”  
Robert K. Cooper

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas mas,  
ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana.”  
Carl.G. Jung



## RESUMO

**Introdução:** Nos países em desenvolvimento que ainda concentram seus programas de rastreamento primário do câncer cervical apenas na colpocitologia (CO) como por exemplo, o Brasil, as taxas da doença têm diminuído ligeiramente ou permanecendo estáveis ao longo das duas últimas décadas. Portanto, há necessidade de testes adjuvantes à CO devido à sua baixa sensibilidade e alta taxa de falso negativo (TFN), e também para evitar os múltiplos estágios e a demora que vão desde o diagnóstico até o tratamento. Como metodologia alternativa, os testes de inspeção visual (TIV) têm sido considerados uma possível opção à CO no rastreamento primário do câncer cervical em locais com poucos recursos. **Objetivo:** Verificar o desempenho diagnóstico da colpocitologia oncológica e dos testes de inspeção visual (TIV) no Programa de Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino em uma população de baixo risco. **Desenho do estudo:** Estudo transversal prospectivo de validação diagnóstica da CO e dos TIV do colo uterino quando empregados separadamente e em paralelo tendo como padrão ouro os resultados da colposcopia e histopatologia para os casos negativos e positivos, respectivamente. **Métodos:** A amostra foi composta por 919 mulheres atendidas na Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis (RFCCF) durante o período de junho de 2010 a junho de 2012. Foi verificada a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo, as taxas de falsos negativos e de falsos positivos. Utilizou-se estatística descritiva e analítica considerando-se como significativo os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e o valor de  $p < 0,05$ . **Resultados:** Foram analisadas 882 mulheres que apresentaram alteração em 4,9% da CO e em 13,8% dos TIV dos quais, aproximadamente 10% de cada modalidade (VIA, VIAM, VILI e VILIM), separadamente, apresentaram-se alterados. Comparando-se aplicação em paralelo da CO sob critério amplo ( $\geq$  ASC-US) e dos TIV com a aplicação de forma isolada dos mesmos houve um ganho na sensibilidade de 33,3% e 13,3%, respectivamente, e valores equivalentes foram observados em relação à diminuição na TFN. Houve uma redução estatisticamente significativa de aproximadamente 5,5% na especificidade e um aumento significativo na TFP de 5,9%. O VPP caiu pela metade em relação à CO ampla (33,3% para 16,9%) e aumentou 1,5% em relação aos TIV. O VPN permaneceu praticamente o mesmo e tornando-se quase perfeito (99,9%) quando da aplicação em paralelo. **Conclusão:** Os dados demonstraram que a CO

nesse estudo, apresentou-se com desempenho diagnóstico razoável para rastreamento do câncer da cérvix uterina e de suas lesões precursoras entre as mulheres avaliadas da RFCCF. Entretanto, os TIV aplicados de forma isolada ou em paralelo com a CO demonstram-se como boa opção no rastreamento primário dessas patologias, apresentando uma sensibilidade razoável, especificidade sempre boa, alto VPN, baixa TFP e de TFN.

**Palavras chaves:** 1.Desempenho diagnóstico. 2.Citologia. 3.Testes de inspeção visual. 4.Neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau. 5. Câncer cervical.

## ABSTRACT

**Introduction:** In developing countries such as Brazil, where the focus for the primary screening programs for cervical cancer has been only on Papanicolaou smear test (CO), the disease rates have declined slightly or remained stable over the past two decades. It follows, then, that other tests aimed at improving the CO use as for the tracking of cancer due to its low sensitivity and high false negative rate (FNR), and also to avoid the delay and multiple stages ranging from diagnosis to treatment, are necessary. As an alternative methodology, visual inspection tests (VIT) have been considered as a possible option for CO in primary cervical cancer screening in resources-lacking settings. **Objective:** To investigate the diagnostic performance of both CO and VIT in the Tracking and Early Detection of Cervical Cancer Program based in a low-risk population. **Study Design:** This is a prospective cross-sectional study of diagnostic validation of CO and VIT cervix tests when used separately and in parallel, having as the gold standard parameter the results of CO and histopathology tests for negative and positive cases, respectively. **Methods:** The sample consisted of 919 women being treated at the Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis (RFCCF), from June 2010 to June 2012. The variables investigated were the sensitivity, the specificity, the positive (PPV) and negative predictive values (NPV) and the rates of false negatives (FNR) and false positives (FPR). We used descriptive and analytical statistics considering as significant the 95% confidence intervals (95% CI) and the value of  $p < 0.05$ . **Results:** We analyzed 882 women who showed abnormalities in 4,9% of CO and 13,8% of VIT of which approximately 10% of each modality (VIA, VIAM, VILI and VILIM), separately, presented value alterations. Comparing the parallel implementation of CO under broad criteria ( $\geq$  ASC-US) to the VIT isolated-application test, it can be said that there was a gain in sensitivity of 33,3% and of 13,3%, respectively, and similar values were observed in relation to the decrease in FNR. There was also a statistically significant reduction of approximately 5,5% specificity and a significant increase in FPR of 5,9%. The PPV results have remained nearly half of broad CO (33,3% to 16,9%) and increased 1,5% compared to VIT results. The PNV remained virtually the same almost reaching the perfect status (99,9%) when the application was conducted in parallel. **Conclusion:** The present data showed that the CO possesses reasonable diagnostic performance for tracking cancer of the uterine cervix and its precursor

lesions among women treated at RFCCF. However, the VIT, applied either alone or in parallel with the CO, has proved to be a good option for primary screening of these diseases, with reasonable sensitivity, stable good specificity, high NPV, and low FPR and FNR.

**Keywords:**1.Diagnostic performance. 2.Pap test. 3.Visual inspection tests. 4.High-grade cervical intraepithelial neoplasia. 5.Cervical cancer.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Grau de comprometimento tecidual das NICs até o câncer invasor.....	<b>32</b>
<b>Figura 2</b> – Taxas para os possíveis desfechos de uma NIC.....	<b>33</b>
<b>Figura 3</b> – O Vírus HPV.....	<b>35</b>
<b>Figura 4</b> – Coleta da colpocitologia oncótica.....	<b>41</b>
<b>Figura 5</b> – Resumo das nomenclaturas da colpocitologia (1943-2001).....	<b>49</b>
<b>Figura 6</b> – Resultados do estudo de Girianelli et al., 2004.....	<b>52</b>
<b>Figura 7</b> – Resultados da VIA.....	<b>62</b>
<b>Figura 8</b> – Estudos sobre a VIA de 1996-2004.....	<b>69</b>
<b>Figura 9</b> – Resultados da VILI.....	<b>77</b>
<b>Figura 10</b> – Nomenclatura Colposcópica – IFCPC, 2011.....	<b>95</b>
<b>Figura 11</b> – Classificações da histopatologia.....	<b>96</b>
<b>Figura 12</b> – Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis – RFCCF.....	<b>110</b>
<b>Figura 13</b> – Cálculo da amostra, segundo Flahault et al., 2005.....	<b>112</b>
<b>Figura 14</b> – Possíveis resultados de um teste diagnóstico para identificar uma doença.....	<b>119</b>
<b>Figura 15</b> – Fluxograma do estudo na RFCCF.....	<b>125</b>
<b>Figura 16</b> – Resumo do estudo.....	<b>130</b>





## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características de risco das mulheres incluídas e excluídas no estudo.....	<b>131</b>
<b>Tabela 2</b> – Aspectos sócio-demográficos das mulheres avaliadas no estudo.....	<b>132</b>
<b>Tabela 3</b> – Fatores de risco comportamentais, clínicos, ginecológicos e obstétricos.....	<b>134</b>
<b>Tabela 4</b> – Prevalência das neoplasias intra-epiteliais cervicais na RFCCF e segundo município de residência.....	<b>135</b>
<b>Tabela 5</b> – Prevalência e média de idade das mulheres, segundo os resultados histopatológicos.....	<b>136</b>
<b>Tabela 6</b> – Quadrantes e epitélios e cervicais comprometidos pelas lesões do colo uterino segundo resultado da histopatologia.....	<b>137</b>
<b>Tabela 7</b> – Concordância entre os resultados da colpocitologia e dos testes de inspeção visual com a histopatologia.....	<b>139</b>
<b>Tabela 8</b> – Desempenho diagnóstico da colpocitologia conforme vários pontos de corte em relação à presença de NIC de alto grau na histopatologia.....	<b>141</b>
<b>Tabela 9</b> – Desempenho diagnóstico dos testes de inspeção visual em relação à presença de NIC de alto grau histopatologia.....	<b>143</b>
<b>Tabela 10</b> – Desempenho diagnóstico da colpocitologia em paralelo com os testes de inspeção visual em relação à presença de NIC de alto grau na histopatologia.....	<b>146</b>
<b>Tabela 11</b> – Concordância interobservador para a colpocitologia.....	<b>147</b>
<b>Tabela 12</b> – Concordância interobservador para a histopatologia.....	<b>148</b>
<b>Tabela 13</b> – Concordância interobservador para os testes de inspeção visual.....	<b>149</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**ABPTGIC** - Associação Brasileira de Patologias do Trato Genital Inferior e Colposcopia

**ACCP** - Alliance for Cervical Cancer Prevention

**AIS** - Adenocarcinoma in situ

**ALTS** – Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance– Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (ASCUS-LSIL) Triage Study

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**AGC** - Atípicas em células glandulares

**AGC-FN** - Atípicas em células glandulares, favorecendo neoplasia

**AGUS** - Atípicas de significado indeterminado em células glandulares

**AIO** – Atípicas celulares de origem indefinida

**ASCUS** - Atípicas em células escamosas de significado indeterminado

**ASC- US** – Atípicas de significado indeterminado em células escamosas, possivelmente não neoplásicas

**ASC-H** – Atípicas de significado indeterminado em células escamosas, não podendo excluir lesão de alto grau

**ASCCP** - American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

**CAF** – Cirurgia de alta frequência

**CEI** - Carcinoma Escamoso Invasor

**CEPSH-UFSC** - Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina

**NIC**- Neoplasia intra-epitelial cervical

**NIC 1** - Neoplasia intra-epitelial cervical de grau 1 ou NIC de baixo grau

**NIC 2** - Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2

**NIC 3** - Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3

**NIC 2 e 3** - Neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau ou NIC de alto grau

**CHPS** - Captura híbrida colhida por profissional de saúde

**CHPP** - Captura híbrida colhida pela própria paciente

**CO** - Colpocitologia ou colpocitologia oncótica

**CD** - Cervicografia digital

**CQ** - Controle da qualidade

**DST** - Doença sexualmente transmissível

**E**– Especificidade

**FN** - Falsos negativos

**FP** – Falsos positivos

**HIV** –Vírus da imunodeficiência humana

**HC** - Captura híbrida  
**HC II** - Captura Híbrida Tipo 2  
**HP** - Histopatologia  
**HPV** - Papiloma Vírus Humano  
**HSIL** - Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau  
**HSIL-M** - Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão  
**HU-UFSC** - Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina  
**IARC** – Agência internacional de pesquisas sobre o câncer  
**IFCPC** - Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia  
**INCA** - Instituto Nacional do Câncer  
**JEC** - Junção escamo-colunar  
**LAMS** - Latin American Screening Study  
**LBC** - Citologia em meio líquido  
**LSIL** - lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau  
**OEC** - Orifício externo do colo uterino  
**OMS** - Organização Mundial de Saúde  
**RFCCF** – Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis  
**RPR** - Rápida revisão  
**RRPT** - Rápida revisão pré-triagem  
**RVP** - Razão de verossimilhança positiva  
**SUS** - Sistema Único de Saúde  
**S** - Sensibilidade  
**START** - Screening Technologies to Advance Rapid Testing  
**TATI** - Tamizaje Y Tratamiento Inmediato - Projeto de Triagem e Atenção Imediata  
**TCLE** - Termo de consentimento livre e esclarecido  
**TIV** - Testes de inspeção visual  
**TFN** - Taxa de falsos negativos  
**TFP** - Taxa de falsos positivos  
**UBS** - Unidades Básicas de Saúde  
**USA** - Estados Unidos da América  
**VIA** - Inspeção visual com ácido acético  
**VIAM**- Inspeção visual com ácido acético sob magnificação  
**VILI** - Inspeção visual com Lugol  
**VILIM** - Inspeção visual com Lugol sob magnificação  
**VINE** - Inspeção visual do colo uterino a olho nu  
**VPP** – Valor preditivo positivo  
**VPN** – Valor preditivo negativo  
**ZT** - Zona de transformação

## SUMÁRIO

<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>25</b>
1. INTRODUÇÃO .....	25
1.1 Justificativa .....	30
1.2 Hipóteses .....	31
1.3 Revisão bibliográfica .....	31
1.3.1 História natural do câncer do colo uterino e suas lesões precursoras..	31
1.3.1.1 O Papiloma Vírus Humano – HPV .....	35
1.3.1.1.1 Epidemiologia e transmissão da infecção HPV .....	36
1.3.1.1.2 Manifestações clínicas .....	38
1.3.2 Diagnóstico e rastreamento das lesões precursoras e câncer da cérvix uterina .....	38
1.3.2.1 Obstáculos e limitações dos estudos com testes de rastreamento ...	39
1.3.3 Colpocitologia oncótica .....	41
1.3.3.1 Limitações e reprodutibilidade .....	42
1.3.3.2 Classificação de Bethesda para colpocitologia .....	46
1.3.3.3 Performance diagnóstica .....	50
1.3.3.4 Custo-efetividade da colpocitologia convencional no Brasil .....	52
1.3.3.5 Controle de qualidade da Colpocitologia .....	53
1.3.4 Citologia cervical em meio líquido .....	56
1.3.3 Testes de inspeção visual do colo uterino –TIV .....	60
1.3.3.1 Inspeção visual a “olho nu” (VINE) .....	60
1.3.3.3 Inspeção visual com acido acético sob magnificação – VIAM.....	67
1.3.3.4 Performance diagnóstica da VIA e VIAM .....	67
1.3.3.5 Inspeção visual com Lugol – VILI .....	75
1.3.3.6 Inspeção visual com Lugol sob magnificação – VILIM .....	78
1.3.3.7 Estudos envolvendo a VILI com os demais testes de rastreamento	78
1.3.3.8 Desempenho das combinações entre os testes de rastreamento ...	85
1.3.3.9 Custo-efetividade dos testes de inspeção visual .....	89
1.3.4 Colposcopia .....	91
1.3.7 Histopatológico .....	95
1.3.8 Testes biomoleculares .....	97
1.3.8.1 Captura Híbrida .....	98
1.3.8.1.1 Custo-efetividade da Captura Híbrida .....	102
1.3.8.2 Reação em Cadeia de Polimerase .....	103
1.3.8.3 Imuno-histoquímica .....	103
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>105</b>
2.1 Objetivo geral .....	105
2.2 Objetivos específicos .....	105
<b>3 MÉTODOS .....</b>	<b>107</b>
3.1 Local de estudo .....	107
3.1.1 Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis – RFCCF	107
3.2 Tipo de estudo .....	108

3.3	População-alvo .....	108
3.4	Cálculo do tamanho da amostra.....	109
3.5	Crítérios de inclusão e exclusão .....	110
3.6	Amostra final do estudo.....	111
3.7	Crítérios e procedimentos dos testes.....	111
3.7.1	Colpocitologia oncótica.....	111
3.7.2	Testes de inspeção visual.....	112
3.7.2.1	Resultados da VIA e VIAM .....	112
3.7.2.2	Resultados do VILI e VILIM .....	113
3.7.3	Colposcopia e biópsia.....	114
3.7.4	Histopatológico.....	114
3.8	Controle de qualidade dos testes.....	114
3.9	Coleta e processamento dos dados.....	116
3.10	Análises dos dados.....	116
3.11	Limitações do método .....	117
3.12	Variáveis e categorizações.....	118
3.12.1	Variável dependente .....	118
3.12.2	Variáveis independentes.....	119
3.12.2.1	Testes de rastreamento.....	119
3.12.2.2	Variáveis sócio-demográficas e comportamentais.....	120
3.13	Questões éticas .....	122
3.14	Fluxograma de estudo.....	123
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>127</b>
4.1	Resumo do estudo.....	127
4.2	Diferenças entre as mulheres incluídas e excluídas do estudo.....	127
4.3	Características das mulheres avaliadas .....	129
4.4	Prevalência das lesões HPV induzidas .....	133
4.5	Média de idade das mulheres conforme achados histopatológicos.....	134
4.6	Quadrantes e epitélios comprometidos da cérvix uterina.....	135
4.7	Concordância entre os testes de rastreamento e o padrão ouro.....	136
4.8	Desempenho diagnóstico da colpocitologia.....	137
4.9	Desempenho diagnóstico dos testes de inspeção visual.....	140
4.10	Desempenho diagnóstico da CO em paralelo com os TIV .....	142
4.11	Concordância interobservador para os testes em estudo.....	145
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>148</b>
5.1	Prevalências das lesões e idade das mulheres.....	148
5.2	Características clínicas e sócio-demográficas do estudo .....	149
5.3	Comprometimento do colo uterino.....	150
5.4	Concordância dos testes de rastreamento com a histologia .....	151
5.5	Desempenho da colpocitologia.....	152
5.6	Concordância interobservador da Colpocitologia.....	154
5.7	Concordância interobservador da Histopatologia.....	155
5.8	Desempenhos dos testes de inspeção visual .....	157
5.9	Concordância interobservador dos testes de inspeção visual.....	162

5.10 Desempenho da associação entre a Colpocitologia e a Inspeção Visual .....	164
5.11 Considerações sobre o custo-efetividade dos testes diagnósticos .....	170
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>174</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>176</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>178</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>197</b>
Comprovante do Artigo publicado.....	197
Comprovante do Artigo submetido à publicação.....	198
PROTOCOLO DE PESQUISA .....	199
<b>ANEXOS .....</b>	<b>203</b>





## REFERENCIAL TEÓRICO

### 1. INTRODUÇÃO

Considerada uma doença prevenível desde que diagnosticada precocemente (1,2), o câncer cervical ainda é o segundo tumor que mais acomete as mulheres no mundo (3) no Brasil e no estado de Santa Catarina (4). É considerado um grave problema de saúde pública, principalmente entre os países subdesenvolvidos sendo responsável, aproximadamente, por 530 mil casos novos e pelo óbito de 275 mil mulheres ao ano, de acordo com a estimativa mundial para o ano de 2008 (5).

Conforme estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para 2012, a incidência esperada de câncer cervical para o Brasil foi de 17.540 casos e um risco estimado em 17 casos/100 mil mulheres, permanecendo para o estado de Santa Catarina uma taxa bruta de incidência em torno de 12 casos/100.000 mulheres e para Florianópolis uma taxa de 11 casos/100.000 mulheres (4).

Os estudos biomoleculares e epidemiológicos demonstram que o câncer cervical é um tumor vírus-dependente sendo o Papiloma Vírus Humano (HPV), considerado o principal agente causal para o seu desenvolvimento (2,6–12) e que, portanto, o carcinoma da cérvix uterina se desenvolve lentamente a partir de uma lesão precursora HPV dependente. A lesão precursora direta do Carcinoma Escamoso Invasor (CEI) é a lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) ou neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (NIC 2-3) das quais, cerca de 25-50% podem evoluir para carcinoma durante um período de 10-15 anos. Já o Adenocarcinoma *in situ* (AIS) é a lesão precursora de Adenocarcinoma Invasor (13).

Fatores de risco associados, denominados como co-fatores são necessários para que na presença e persistência do HPV de alto risco oncogênico e com alta carga viral ocasionem as lesões precursoras do câncer da cérvix uterina. Tais fatores citados na literatura são: o tabagismo, o uso de anticoncepcional hormonal prolongado, multiparidade, promiscuidade, iniciação sexual precoce, presença e/ou antecedente de doença sexualmente transmissível (DST), imunossupressão, deficiências nutricionais (6,7,9–12,14) número de partos vaginais e de abortos (15), higiene íntima inadequada, baixas condições sócio-econômicas (10,14), e a infreqüência de exames ginecológicos (10).

Existe uma grande disparidade de resultados entre os trabalhos e muita controvérsia na literatura quanto a esses fatores de risco acima citados que está na dependência também de outras determinantes como o grau de risco da população, o local de moradia (rural ou urbana), a cultura, os hábitos de vida e higiene, o grau de instrução, o comportamento sexual das mulheres e de seus parceiros entre outras. Portanto, o câncer cervical é uma doença multifatorial e comportamental sendo um dos mais graves problemas de saúde pública mundial (9).

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma cobertura de 80% através do exame de colpocitologia oncótica (CO) entre mulheres de 35 a 59 anos seria suficiente para causar impacto nos indicadores de morbimortalidade por câncer cervical que poderá ser observado após quatro anos de implementação das ações para detecção precoce (3). No entanto, não é o que vem se observando no Brasil, após 16 anos da implantação do Programa “Viva Mulher” pelo Ministério da Saúde por meio do INCA cujo objetivo primordial é a detecção das lesões precursoras passíveis de tratamento conservador e com sucesso terapêutico de quase 100%.

Para serem efetivos os programas de rastreamento devem atender a três objetivos: no mínimo 70% da população alvo devem ser rastreadas pelo menos uma vez na vida; os testes de *screening* e diagnósticos devem ser reprodutíveis, suficientemente sensíveis e específicos para a detecção das lesões precursoras de alto grau e os tratamentos efetivos devem estar disponíveis à população (16).

Até o momento e de acordo com o INCA, a estratégia de rastreamento recomendada pelo Ministério da Saúde é o exame colpocitológico prioritariamente em mulheres de 25 a 64 anos com repetição a cada três anos, após dois exames consecutivos normais (17).

Contudo, apesar dos esforços para melhoraria da eficiência dos Programas de Prevenção, ou seja, aumentando o número de mulheres examinadas com qualidade e menor custo possível, a manutenção de altas taxas de incidência e de mortalidade por câncer de colo uterino no Brasil revela que as medidas adotadas não proporcionaram os resultados esperados (18).

Um exemplo disso foi o Inquérito Domiciliar de 2002-2003, realizado pelo Ministério da Saúde onde a cobertura pelo exame de Papanicolaou, para as quinze capitais analisadas e o Distrito Federal variou de 74% a 93% entre as mulheres entrevistadas, mas, o percentual de realização desse exame pelas usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) variou de 33% a 64% do total, o que, em parte, poderia explicar o

diagnóstico tardio e a manutenção das taxas de mortalidade, bem como as altas taxas de incidência verificadas no Brasil (19).

Já o inquérito de base populacional realizado em 2009, na zona urbana de Florianópolis-SC, mostrou que 93% das mulheres entre 20 e 59 anos de idade realizaram pelo menos um teste de CO na vida, e a cobertura desse exame nos últimos três anos foi de 86% embora, a cobertura encontrada entre as usuárias do SUS foi de 39,5%. Todavia, tem que se considerar também que nesses inquéritos, algumas mulheres entrevistadas podem não diferenciar exame ginecológico da realização do exame de Papanicolaou, além da possibilidade de viés de informação e recordatório (20), podendo talvez, essas taxas serem menores do que as apresentadas.

A escolha da CO como método único de rastreamento no Programa Nacional de Combate ao Câncer Cérvico Uterino resultou em elevados índices de diagnósticos falsos negativos (27,3%) e de falso positivos (12,5%) (21). Este resultado está dentro das expectativas conforme a literatura, verificadas por exemplo, na meta-análise realizada por Fahey et al. onde a CO apresentou variação de 11 a 99% para a sensibilidade (S), 14 a 97% para a especificidade (E), uma variação de 1 a 89% na taxa de falsos negativos (TFN) e de 3 a 86% para a taxa de falsos positivos (TFP) (22). Já na revisão sistemática conduzida por Nanda et al. a CO apresentou as seguintes variações: 30 a 87% para S; 86 a 100% para E; 13 a 70% para TFN e de 0 a 14% para TFP (23).

Razão para tanta variação, principalmente a TFN que tem como principais conseqüências o retardo e a falta de tratamento ou mesmo a perda do seguimento dessas pacientes, não decorre única e exclusivamente em virtude da leitura da lâmina, mas por todas as etapas que envolvem o exame de CO, desde sua coleta, fixação, coloração e, finalmente, a interpretação (23–26).

A CO em muitos países subdesenvolvidos ou com poucos recursos não é uma opção viável decorrente da falta infra-estrutura, de cuidados com a própria saúde, de recursos humanos capacitados (médicos, biólogos, técnicos de laboratório), de mecanismos para distribuição de amostras e resultados, falta de infra-estrutura de laboratório, de eficientes sistemas de convocação e reconvocação para o tratamento, seguimento e de recursos financeiros necessários (27,28).

A literatura tem reforçado a necessidade de testes adjuvantes à CO em relação ao rastreamento do câncer cervical devido à sua baixa sensibilidade, e também para evitar os múltiplos estágios e a demora que vão desde o diagnóstico até o tratamento. Apesar dessas evidências,

nos países em desenvolvimento que ainda concentram seus programas de rastreamento e detecção para esse tipo de câncer no teste de Papanicolaou, as taxas da doença têm diminuído ligeiramente ou permanecendo estáveis ao longo das duas últimas décadas (29) como, por exemplo, no Brasil.

Como metodologia alternativa de rastreamento, os testes de inspeção visual (TIV) têm sido muito estudados em países subdesenvolvidos, principalmente da Ásia, África e Índia onde os programas de prevenção são bastante precários e por vezes, não têm acesso à CO.

Os TIV têm sido considerados por alguns autores como uma alternativa possível à CO no rastreamento primário do câncer cervical em locais com poucos recursos, uma vez que apresenta as seguintes vantagens: é mais barato, não requer uma infra-estrutura de laboratório, fornece resultados imediatos permitindo assim, o uso dos protocolos “ver e tratar” (*screen and treat*). As principais desvantagens são por apresentarem-se relativamente menos específicos que a CO e sua sensibilidade ser baixa quando comparados com o teste para HPV (30).

A inspeção visual com ácido acético (VIA) foi avaliada por vários estudos transversais de 1996 a 2002, na China, Índia, Zimbábue, e África do Sul para detectar NIC 2, NIC 3 e câncer invasor cujos resultados indicaram uma sensibilidade e especificidade média de 76,5% e 80,2%, respectivamente. As mesmas características são descritas para a inspeção visual através do ácido acético com magnificação de 2 a 4 vezes (VIAM) (31).

Os onze estudos transversais envolvendo 56.939 mulheres e realizados pela *Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP)* tiveram como objetivo avaliar a acurácia da VIA (n = 54.981) e da inspeção visual com lugol (VILI – n = 49.080) em detectar as lesões precursoras ( $\geq$  NIC 2) e câncer cervical nos seguintes países: Burkina Faso, Guiné, Índia, Laos, Mali, Maurítãnea, Nigéria e República do Congo. Todas as mulheres foram investigadas pela colposcopia com biópsia dirigida para diagnóstico final dependendo da anormalidade encontrada. O padrão ouro para os casos negativos foi o resultado da colposcopia e a histologia das biópsias colposcopicamente dirigidas para os casos positivos (32). Observaram-se as seguintes variações da sensibilidade e especificidade para VIA de 56,1 – 93,9% e 74,2 – 93,8% e para VILI de 76,0 - 97,0% e 73,0-91,3%, respectivamente, e não houve reação adversa ao lugol relatada pelas mulheres estudadas.

Esses resultados indicaram que a VILI foi mais sensível que a VIA ( $p < 0,001$ ) mas, com especificidade parecida ( $p = 0,16$ ). Portanto, a

VILI parece ser um teste de inspeção visual mais preciso e clinicamente útil que a VIA, contudo, os resultados necessitam ser comparados com estudos de outros lugares.

Na América do Sul, um estudo multicêntrico (LAMS - *Latin American Screening Study*) em 4 sub-coortes (1 na Argentina e 3 no Brasil) comparou os testes VIA, VILI, CO e Captura Híbrida Tipo 2 (HC II) no *screening* das lesões intra-epiteliais cervicais precursoras do câncer cervical (NIC2 e NIC 3) tendo como o padrão ouro de comparação os resultados da colposcopia e da histologia (33).

A VIA apresentou os seguintes resultados: 50,0/45,4% para sensibilidade, 89,7/89,5% para especificidade, 6,6/4,0% para o VPP e 99,2/99,4% para o VPN em detectar NIC 2 e NIC 3, respectivamente. Já a VILI apresentou valores de 56,7% / 65,3% para sensibilidade, 77,9 / 77,9% para especificidade, 3,1% / 2,5% para VPP e 99,3% / 99,6% para VPN, conforme os mesmos pontos de corte.

A CO para detectar NIC 2, conforme o ponto de corte considerado como positivo foi LSIL (lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau) ou HSIL (lesão intra-epitelial escamosa de alto grau), respectivamente, apresentou 57,9% / 52,7% para sensibilidade, 98,7 / 99,7% para especificidade, 41,2% / 72,8% para VPP e 99,4% / 99,3% para VPN. Já para detectar NIC3 apresentou 64,0% / 59,0% para sensibilidade, 98,4% / 99,5% para especificidade, 31,4% / 57,3% para VPP e 99,6% / 99,6% para VPN conforme o ponto de corte acima descrito.

Foi observado que a HC- II apresentou as seguintes variações de 82,8-97,0% para sensibilidade, 86,4-86,0% para especificidade, 8,9-5,3 para VPP e 99,7-100,0% para VPN em detectar NIC2 e NIC 3, respectivamente.

O estudo concluiu que a S, E, VPP e VPN da VIA e VILI na detecção das lesões precursoras cérvico uterinas poderiam ser significativamente melhoradas, dependendo da combinação com o exame de Papanicolaou ou HC- II (sensibilidade = 100,0% e especificidade = 99,8%).

O emprego desses testes, especialmente em nível primário de atenção à saúde pode representar uma importante contribuição para o diagnóstico precoce e controle do câncer cérvico-uterino, assim como uma tentativa para minimizar a taxa de falso negativo.

Promissora ferramenta para o combate a esse câncer é a vacina contra o HPV, porém, devido ao seu alto custo ainda é uma prática distante da realidade brasileira e de países de baixa renda. Além disso,

as vacinas disponíveis atualmente não conferem imunidade contra todos os tipos de HPV (4).

Estão registradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) as vacinas quadrivalente (HPV 6,11,16 e 18) e bivalente (HPV 16 e 18) contra o câncer do colo uterino indicadas para mulheres com idade de 9 a 26 anos, preferencialmente que ainda não tiveram nenhuma relação sexual. A incorporação da vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações permanece em discussão pelo Ministério da Saúde e pode se tornar uma das ferramentas para o controle do câncer da cérvix uterina no futuro (4).

Mesmo na era dessas vacinas profiláticas, altamente eficazes para o HPV, a redução substancial da mortalidade por câncer cervical em todo o mundo, só será possível se, a detecção precoce e o tratamento efetivo dos milhões de mulheres já infectadas pelo HPV e os milhões que não poderão receber a vacinação na próxima década puderem ser amplamente implementados através de programas sustentáveis de rastreamento do câncer cervical (16).

## 1.1 Justificativa

Diante do exposto acima, acredita-se que a prevenção do câncer cervical não pode ser realizada apenas com a metodologia dos atuais programas de rastreamento que utilizam como *screening* primário apenas a CO como é o caso do Brasil. Faz-se necessário um ou mais métodos auxiliares que: diminuam o índice de falso negativo, sejam de baixo custo, acessíveis às unidades de saúde, melhorem a eficácia do rastreamento e possam ser realizados durante a coleta da colpocitologia.

Presume-se que esses outros métodos possam ser os testes de inspeção visual (TIV): inspeção visual com ácido acético (VIA), inspeção visual com Lugol (VILI) e, ambas as inspeções visuais com magnificação - VIAM e VILIM, respectivamente.

Portanto, acredita-se que a relevância desse estudo esteja associada às informações que possam trazer para o Programa Nacional de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino, haja vista não existirem estudos que abordem todos os testes de inspeção visual juntamente com a CO e com a metodologia de associação dos testes, ou seja, aplicação de testes em paralelo.

Outro ponto relevante será a possibilidade de verificar a variabilidade interobservador dos testes de rastreamento (CO e TIV) e inclusive do padrão ouro (histopatologia).

## 1.2 Hipóteses

a) Hipótese nula ( $H_0$ ): os testes de inspeção visual aplicados paralelamente com a CO não aumentam e nem diminuem a taxa de falso negativo e também não melhoram a acurácia da CO no rastreamento das lesões precursoras do câncer cérvico uterino.

b) Hipótese ( $H_1$ ): os testes de inspeção visual (todos ou apenas um deles) aplicados paralelamente com a CO diminuem a taxa de falso negativo e melhoram a acurácia da CO no rastreamento das lesões precursoras do câncer cérvico uterino.

c) Hipótese ( $H_2$ ): os testes de inspeção visual (todos ou apenas um deles) aplicados paralelamente com a CO aumentam a taxa de falso negativo e pioram a acurácia da CO no rastreamento das lesões precursoras do câncer cérvico uterino.

## 1.3 Revisão bibliográfica

### 1.3.1 História natural do câncer do colo uterino e suas lesões precursoras

As neoplasias escamosas invasoras do colo uterino são precedidas por uma longa fase de doença pré-invasiva, comumente conhecida como neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), a qual apresenta cura em aproximadamente 100% dos casos sendo a infecção persistente por um ou mais dos subtipos oncogênicos do papilomavírus humanos (HPV), a causa necessária para o seu desenvolvimento (6,10,12,34,35).

Acredita-se, aparentemente que o intervalo médio de progressão das lesões precursoras para câncer invasivo do colo do útero seja em torno de 10 a 20 anos (34).

As principais etapas da carcinogênese cervical incluem: a infecção pelo HPV oncogênico, a persistência viral, a progressão para as lesões precursoras (em oposição à depuração viral), e finalmente, a invasão (11).

As infecções do intróito e vagina são tão comuns quanto as infecções cervicais mas, raramente resultam em câncer. No colo uterino, a zona de transformação representa a área com maior sensibilidade para carcinogênese do HPV.

As neoplasias intra-epiteliais escamosas (NIC), histologicamente, se caracterizam por alterações da maturação e

anomalias nucleares que acometem diversos níveis do epitélio, sem ultrapassar a membrana basal sendo divididas de acordo com a extensão e gravidade das mesmas em (10,34,36):

1. NIC 1– neoplasia intraepitelial escamosa de baixo grau: lesão na qual as atípicas estão confinadas ao terço inferior do epitélio cervical.
2. NIC 2 e NIC 3- ambas são consideradas neoplasia intraepitelial escamosa de alto grau cujas atípicas estão confinadas aos dois terços inferiores do epitélio cervical (NIC 2) ou acometem toda a sua espessura (NIC 3 ou carcinoma *in situ*).

Segundo Kyrgiou et al (37), teoricamente, a prevalência de neoplasia intra-epitelial na população geral encontra-se entre 1-2%.

A NIC 1 e NIC3 são simplesmente manifestações distintas da infecção pelo HPV com diferentes histórias naturais, além da prevalência de NIC 1 ser maior em mulheres mais jovens (< 30 anos), enquanto que a NIC3 entre mulheres um pouco mais velhas (38).

Essas lesões pré-invasivas apresentam padrão de distribuição etário com aumento da incidência entre os 30 e 35 anos. Cálculos generalistas determinam que a probabilidade de uma mulher desenvolver câncer cervical invasor ou câncer *in situ* durante sua vida é da ordem de 0,7% a 2,0%, respectivamente (10).



**Figura 1** - Grau de comprometimento tecidual das NICs até o câncer invasor.

Fonte: Pereyra et al., 2003.



Geralmente constata-se que, em uma população rastreada de mulheres sexualmente ativas em países desenvolvidos, a incidência acumulada de câncer cervical se encontra entre 0,2 e 0,5%. Já a taxa de prevalência de NIC de alto grau (NIC 2 e 3) é de 0,5-1,0%, e a NIC de baixo grau (NIC 1) é de 3-5% (10).

A maior parte das alterações cervicais causada pela infecção por HPV não evoluem para NIC de alto grau ou câncer cervical. A maioria das NIC de baixo grau regredirá dentro de um período relativamente curto, enquanto a NIC de alto grau apresenta uma maior probabilidade de progressão para o câncer invasor. No entanto, a NIC 2 além da possibilidade de regredir, apresenta menor chance de progressão para o carcinoma do que a NIC 3 (12,34,39), o qual, portanto, é o verdadeiro precursor do câncer cervical (39). A lesão precursora resultante do epitélio colunar é conhecida como adenocarcinoma *in situ* (AIS) o qual pode estar associado à neoplasia intra-epitelial em um a dois terços dos casos (34).

Os dados de uma coorte histórica no Canadá mostraram que as NIC 1 e 2 foram mais propensas à regressão. O risco de progressão de NIC 1 para NIC  $\geq 3$  foi de apenas 1% ao ano, mas, o risco de progressão da NIC 2 foi de 16% no prazo de 2 anos e 25% em 5 anos (40).

De acordo com a metanálise conduzida por Melnikow et al. (41), que incluiu 15 estudos publicados no MEDLINE de 1970 a 1996, as taxas encontradas para os possíveis desfechos de uma neoplasia intra-epitelial cervical foram:

<b>Desfecho</b>	<b>NIC 1</b>	<b>NIC 2</b>	<b>NIC 3</b>
Regressão	57%	43%	32%
Persistência	32%	35%	56%
Progressão para NIC 3	11%	22%	-
Progressão para câncer invasivo	1%	1,5%	12%

**Figura 2-** Taxas para os possíveis desfechos de uma NIC.

Fonte: Melnikow et al, 1998.

No Brasil, entre as 514 pacientes não tratadas e avaliadas durante um período de 8 anos: 27,1% das lesões HPV induzidas regrediram espontaneamente, enquanto 43,6% persistiram e 29,3%

evoluíram para carcinoma *in situ* ou invasor. Os HPVs de alto risco estiveram presentes em 80,5% das lesões que progrediram (42).

Baron e Richart sugeriram que, na ausência de tratamento, o tempo médio entre a detecção de uma NIC 1 e o desenvolvimento de carcinoma *in situ* seria em torno de 58 meses, enquanto que para a NIC 2 o tempo seria de 38 meses e na NIC 3 de 12 meses (10).

É muito difícil documentar a taxa de progressão das NICs pois, a maioria dos estudos utiliza biópsia cervical para estabelecer o diagnóstico, a qual acaba por influenciar tanto a história natural como a taxa de progressão das mesmas (39).

No entanto, é importante salientar que em alguns grupos etários jovens, principalmente, naqueles compreendidos entre 20 e 30 anos, a incidência das lesões precursoras tem aumentado não apenas pelo acesso aos serviços de saúde, determinado por algum grau de desenvolvimento socioeconômico local, mas pela maior exposição a agentes sexualmente transmissíveis e uso inadequado de métodos contraceptivos de barreira (43).

Existem dois tipos histológicos de câncer cervical invasor: o Carcinoma Escamoso Invasor e o Adenocarcinoma, que acometem, respectivamente, a ectocérvice e o endocérvice.

O carcinoma de células escamosas da cérvice uterina corresponde a 90-95% de todos os carcinomas cervicais e tem todas as características de uma doença sexualmente transmissível. Já o Adenocarcinoma representa de 5 a 10% dos tumores malignos do colo uterino podendo ser assintomático em 15% das pacientes (10,36,44)

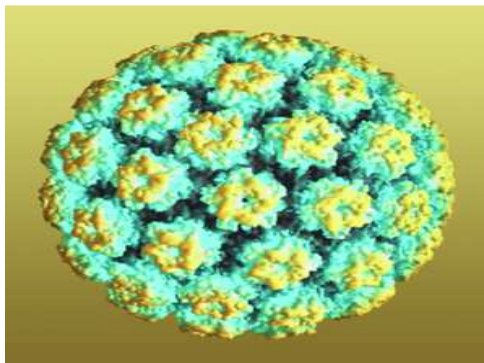
O câncer cervical tem uma prevalência de cerca de 20% em mulheres jovens abaixo dos 30 anos e sexualmente ativas e 80% entre mulheres com mais de 40 anos (12).

A taxa de CEI aumenta depois dos 35 anos de idade, é máxima entre a 5ª e 6ª décadas de vida e, posteriormente diminui, enquanto o adenocarcinoma acomete preferencialmente, mulheres jovens de 20 a 35 anos. Em comparação, o carcinoma *in situ* apresenta maior incidência em idades jovens (25 a 35 anos), depois diminui, e aos 65 anos é quase inexistente (10,17).

Conforme a *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP), a média de idade para desenvolver o câncer cervical é ao redor de 45 a 50 anos. Verifica-se que as mulheres mais velhas, geralmente são mais suscetíveis devido à falta de rastreamento. No entanto, as mulheres mais jovens apresentam uma rápida progressão da doença. Em torno de 50% das mulheres diagnosticadas com câncer

invasivo nunca realizaram um exame de CO e 10% não o realizaram nos últimos 5 anos (45).

### 1.3.1.1 O Papiloma Vírus Humano – HPV



**Figura 3** – O Vírus HPV.

Fonte:<http://virologyspring2011.wordpress.com/2011>

O Papilomavírus Humano (HPV) já era descrito na antiga literatura grega e romana com referência às características das lesões que provocam, isto é, o aspecto arredondado (condiloma) e acabado em ponta (acuminado) (10).

Foram primeiramente observados em verrugas de humanos em 1907, tendo sido isolado pela primeira vez, a partir de um coelho por Richard Shoppe, em 1933 (10,12).

O HPV é um DNA - vírus, pertencente à família *Papovaviridae*, de pequeno diâmetro (55 nm), com genoma circular composto por dupla cadeia de DNA, disposição icosaédrica das proteínas da cápsula e formados por 72 unidades de superfície (capsômeros) sem envoltura, capaz de provocar lesões de pele e mucosa (oral, trato respiratório, ocular e anogenital) (6,10,12).

Existem mais de 200 tipos diferentes de HPV e desses, cerca de 40 atingem a região anogenital (6,35,46) os quais são classificados em de baixo e alto risco para o câncer (47):

- HPV de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108 )também são chamados de não-cancerígenas pois, quase nunca são encontradas nos cânceres.
- HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, e 82) também chamados de HPV cancerígenos ou

oncogênicos, uma vez que foram identificados em câncer da cérvix, vagina, vulva, ânus e pênis.

Os tipos mais comuns ( $\geq 90\%$ ) detectados em verrugas genitais são HPV 6 e o 11. Já a maioria dos casos de câncer cervical (80%) é causada, principalmente por 4 tipos de HPV: 16, 18, 31, e 45. Desses, o tipo oncogênico 16 é o principal causador (cerca de 50%) desse câncer que é considerado sexualmente transmissível e podendo passar despercebido por décadas (11,12,35,46).

### 1.3.1.1.1 Epidemiologia e transmissão da infecção HPV

Há tempos, a infecção pelo HPV vem se apresentando como a doença sexualmente transmissível mais comum (11,12) tanto para homens como mulheres e sua prevalência é muito mais elevada nos países ocidentais em comparação com os outros (12). Variações geográficas e culturais em relação ao comportamento sexual de mulheres e seus parceiros do sexo masculino podem resultar em taxas diferenciadas para aquisição do HPV entre as diversas regiões do mundo (46).

De acordo com os últimos relatos, as mulheres são mais propensas a esse tipo de infecção do que os homens em todas as regiões do mundo, e conforme estudo realizado nos Estados Unidos da América (USA) a prevalência do HPV 16 foi duas vezes maior em mulheres (17,9%) do que em homens (7,9%) (48).

Entre os 78 estudos incluídos em uma metanálise sobre sorotipagem para o HPV em mulheres com citologia normal na África, América, Europa e Ásia, a prevalência global ajustada foi de 10,4% (IC 95% = 10,16–10,67) com considerável variação de acordo com a região, sendo que a encontrada para a América foi de 12,95% (IC 95% = 12,41–13,51) (49).

As informações do *HPV Information Centre do Instituto Catala d'Oncologia*, divulgadas pela OMS em 2010, mostraram uma prevalência do vírus HPV em mulheres com citologia normal de 11,4% (IC 95% = 11,3–11,5) para o mundo, 13,2% (IC 95% = 12,7–13,7) para a América do Sul e 14,1% para o Brasil (IC 95% = 13,2–15,1) (50).

Contudo, as maiores prevalências da infecção encontram-se entre as mulheres mais jovens (< 35 anos) diminuindo no grupo da meia idade e ocorrendo um segundo pico após os 45-50 anos, exceto na Ásia (46). Essa mesma tendência foi demonstrada na metanálise de Sanjosé et al. em 2007 (49) e nos dados da OMS de 2010 (50) acima descritos.

A contaminação ocorre pelo contato direto de pele com pele, por meio de micro-traumatismos que ocorrem durante a relação sexual (6,11,35,36,51). Embora raras, as formas de transmissão por vias não-sexuais como fomites (por exemplo: toalhas, roupas íntimas de familiares ou nosocomiais) e a transmissão vertical também são descritas (11).

O ciclo infeccioso desse vírus se inicia após as partículas virais infectantes (vírions) penetrarem nas células do epitélio da mucosa anogenital e se alojarem na camada basal do mesmo. Então, atravessam a membrana citoplasmática, perdem seu invólucro protéico e o genoma viral atinge o núcleo da célula, onde se estabelece na forma epissomal (10,51). No entanto, a infecção não causa viremia, ou seja, não é sistêmica (51).

Na forma epissomal (circular), o DNA viral se encontra dentro do núcleo da célula do hospedeiro, porém, não está ligado ao DNA da mesma, sendo encontrado nas verrugas e NIC de baixo grau (NIC 1). Já na forma integrada (linear), o DNA viral encontra-se ligado ao DNA da célula (genoma) sendo verificado nas lesões intra-epiteliais de maior gravidade (NIC 2 e 3), carcinomas *in situ* e invasivo (10,51).

Entre os genes supressores de tumores no hospedeiro estão os genes pRB e p53. O gene pRB é o principal regulador do ciclo celular e o p53 é chamado de “guardião do genoma”, pois tem a finalidade de supervisionar se todos os genes estão íntegros.

O HPV tem a capacidade de codificar oncoproteínas, das quais as E6 e E7 merecem maior importância, pois estão relacionadas com o processo de malignização. A E6 se liga e inativa a p53 do hospedeiro, evitando, dessa maneira, o reparo do defeito genético e a morte celular programada (apoptose). Já a E7 se liga e inativa a pRB, estimulando a síntese de DNA na célula do hospedeiro e ativando células em repouso para o ciclo celular.

O efeito combinado das oncoproteínas E6 e E7 resulta em uma célula com mutação, a qual se perpetua ciclando e incorpora qualquer mutação espontânea que ocorra. Por razões ainda desconhecidas, as proteínas E6 e E7 dos HPVs de baixo risco não são capazes de transformar as células hospedeiras.

A maioria das infecções pelo HPV é usualmente transitória sendo comum a sua resolução através da resposta imune do hospedeiro com a participação da imunidade celular (6,35,36,51) porém, os subtipos de alto risco são mais persistentes que os de baixo risco oncogênico (52).

A duração média de uma infecção por HPV de alto risco foi cerca de 13,5 meses e para os de baixo risco de 8,2 meses, conforme um estudo de coorte realizado no Brasil (53). Segundo alguns estudos de coorte com mais de 10 anos, praticamente todas as infecções por HPV se tornam indetectáveis por exames sensíveis de DNA-HPV, geralmente dentro de dois anos, exceto para uma pequena minoria onde infecção torna-se persistente levando às neoplasia intra-epiteliais precursoras e ao câncer genital (11).

#### **1.3.1.1.2 Manifestações clínicas**

As formas da infecção do trato genital inferior pelo HPV são divididas em (10,35,36):

1. Clínica – as lesões são vistas a olho nu: verrugas genitais ou condilomas acuminados, condiloma plano;
2. Subclínica – as lesões podem ser identificadas por alterações suspeitas na CO, que através de magnificação (colposcopia) com aplicação de ácido acético a 2 ou 5% direciona-se a biópsia para os locais suspeitos e, assim, o diagnóstico é confirmado pela histologia;
3. Latente - forma identificável pelas seqüências de DNA-HPV por técnicas de biologia molecular em indivíduos sem manifestação clínica e exame colposcópico normal. O DNA do vírus reside no núcleo da célula na forma episomal, porém, não produz qualquer alteração tecidual. Não se sabe por quanto tempo a infecção latente pode persistir; alguns investigadores acreditam que talvez, por toda a vida (11).

Estima-se que cerca de 1 a 2% dos adultos sexualmente ativos apresentem manifestações clínicas do HPV, 4% manifestação subclínica e 10% permaneçam com a forma latente (35,36).

#### **1.3.2 Diagnóstico e rastreamento das lesões precursoras e câncer da cérvix uterina**

Os testes utilizados até o momento e que fazem parte do rastreamento das lesões precursoras e do câncer cérvico-uterino, dependendo das condições e recursos locais (31,54) são:

- Papanicolaou ou Colpocitologia Oncótica convencional (CO)

- Citologia em meio líquido (LBC)
- Testes de Inspeção Visual - TIV (VINE, VIA, VIAM, VILI)
- Colposcopia/biópsia
- DNA – HPV (Captura Híbrida Tipo II)
- Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)
- Anátomo-patológico ou Histopatologia (HP)

### **1.3.2.1 Obstáculos e limitações dos estudos com testes de rastreamento**

A adequação de um teste de rastreio depende não só da sua precisão ou acurácia que é medida principalmente, pela S e E, mas também da a sua simplicidade e segurança. Além disso, VPP e o VPN podem ser usados para medir a adequabilidade dos testes de rastreamento mas, essas duas medidas dependem muito da prevalência da doença. Todas essas medidas de características de um teste podem ser avaliadas, desde que um teste de referência (padrão ouro) adequado seja efetuado para distinguir os indivíduos que são verdadeiramente doentes daqueles que não são (54).

Os estudos com testes para rastreamento primário são complexos e caros decorrentes do grande número de indivíduos a serem testados e diante de um número suficientemente elevado de diagnóstico de lesão (prevalência) para permitir uma precisão estatística no cálculo dos índices de desempenho dos testes (S, E, VPP e VPN) (55).

Torna-se assim, impraticável determinar a presença de doença pela colposcopia e biópsia em todas as mulheres inseridas no estudo. Também é eticamente questionável submeter a esse conjunto de procedimentos diagnósticos que apresentam algum grau de risco, todas as mulheres assintomáticas e de baixo risco com teste negativo no rastreamento.

Conseqüentemente, devido à medida de referência ou padrão ouro (colposcopia e histologia) ser estendido apenas àquelas com resultado positivo, torna-se impossível avaliar diretamente a sensibilidade de forma transversal.

Existem, no entanto, os métodos de estimativa indireta que permitem o cálculo dos parâmetros diagnósticos quando mais de um teste é aplicado (sendo um deles o padrão ouro) e a confirmação da doença é restrita aos casos positivos. No entanto, para se obter estimativas imparciais, tais métodos partem do importante pressuposto

que os erros de ambos os testes não são correlacionados, o que na prática não pode ser garantido.

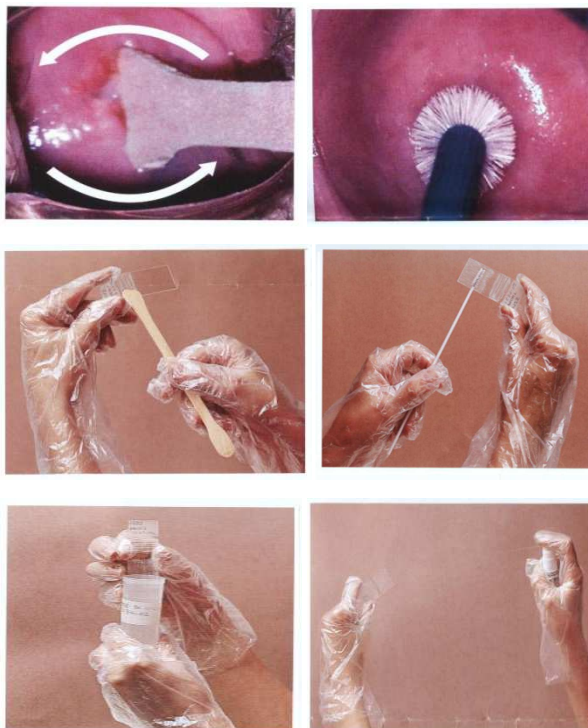
Outra solução consiste na aplicação do padrão ouro em uma amostra estatisticamente significativa e aleatória das mulheres com um teste de rastreio negativo. No entanto, isto não impede viés de verificação inteiramente, a menos que as correções adicionais sejam feitas (55).

Embora haja fórmula padrão para corrigir o viés de verificação, estes serão tendenciosos se o pressuposto MAR (“*missing at random*” – falta ou perda da aleatoriedade) não for cumprido, o que pode ocorrer através de ações tanto dos profissionais como dos sujeitos do estudo. O desenho de tais estudos em cenários de poucos recursos precisa ou requer a verificação de 100%, ou empregar procedimentos que garantam que a amostra de testes negativos que recebem a verificação é realmente aleatória. Além disso, frações amostrais de testes negativos precisam incorporar informações sobre a prevalência da doença e tamanho global da amostra (56).



### 1.3.3 Colpocitologia oncológica

O exame colpocitológico (citologia oncológica, exame de Papanicolaou, preventivo do câncer) introduzido em 1943, por George Papanicolaou e Traut, consiste na coleta de material esfoliado da ectocérvice com a espátula de Ayre e da endocérvice, por meio de escovinhas cônicas especiais ditas de Da Paz (2,10,57).



**Figura-4** : Coleta da colpocitologia oncológica

Fonte: Ministério da Saúde, 2000

Mesmo que o impacto do rastreamento com CO nunca foi provado através de estudos randomizados, tal teste tem demonstrado ser eficaz na redução da incidência e mortalidade por câncer cervical em países desenvolvidos (57).

A incidência do câncer cervical sofreu redução por volta de 80% em áreas com alta qualidade de rastreamento, alta cobertura e

seguimento eficiente das mulheres. Programas organizados com busca ativa, convocação sistemática, seguimento e sistemas de vigilância têm mostrado maior efeito como por exemplo, aqueles na Finlândia e Islândia do que aqueles que apresentam programas menos organizados como nos Estados Unidos e Canadá.

Programas de rastreamento baseados apenas na CO foram introduzidos em alguns países em desenvolvimento, particularmente na América Latina e no Caribe nas últimas três décadas. Geralmente, esses têm sido ineficazes na redução da incidência do câncer cervical por causa de vários fatores, tais como: desempenho inferior da citologia, falta de controle de qualidade e ineficiência dos sistemas de seguimento e tratamento das mulheres com rastreio positivo. Além disso, a citologia tem limitações, é incompatível com as crenças de algumas mulheres, e é impossível abolir essa patologia apenas com um método de triagem.

### **1.3.3.1 Limitações e reprodutibilidade**

Uma vez que, a maior parte (cerca de 80%) das lesões pré-malignas e malignas tem origem na junção escamo-colunar (JEC), se o esfregaço contiver quantidades adequadas de células escamosas, metaplásicas e endocervicais, ou seja, de toda zona de transformação (ZT), a probabilidade de que células atípicas estejam presentes na amostra é maior. A importância da coleta adequada da ZT inteira tem sido exaustivamente apontada na literatura (2,57–59).

Geralmente, considera-se o esfregaço cervical como um procedimento simples e de fácil execução mas, na realidade, não é (58), necessitando de treinamento e capacitações freqüentes de todos os profissionais envolvidos desde a coleta até a interpretação laboratorial da lâmina (2,57,59,60).

Os problemas com a colpocitologia residem em três grandes aspectos: maneira pela qual o esfregaço foi realizado, a subjetividade dos resultados entre diferentes observadores e principalmente, os índices de falsos negativos (FN) (57–59,61,62).

Os testes FN podem ser classificados em três categorias:

1. Erro na amostragem - ausência de células diagnósticas ou estas foram obscurecidas;
2. Erro de leitura – atípicas celulares não foram vistas;
3. Erro de interpretação - células interpretadas erroneamente.

Em torno de 50-75% dos FN é decorrente das más condições no momento da coleta (sangramentos, infecções cêrvico vaginais graves) como a maneira pela qual o espécime foi coletado (58,59), além da possibilidade de lesões pequenas ou inacessíveis serem perdidas na coleta ocasionando erros na amostragem (2,33).

É muito difícil determinar a TFN no exame citológico, pois mulheres com diagnóstico negativo farão intervalos maiores para repetir o exame e não terão confirmação histológica. Já os achados falsos positivos (FP) podem ser determinados mais fácil e corretamente porque as mulheres serão geralmente acompanhadas e/ou encaminhadas à colposcopia e estudo histológico, quando necessário (58).

A ausência de células endocervicais, a não ser quando for explicada satisfatoriamente, deve ser considerada como um potencial para resultado FN (58–60).

Existem três principais fatores que influenciam a presença de células endocervicais na amostra (58,59):

1. Influência hormonal no epitélio cervical: idade, paridade, gravidez, uso de anticoncepcional hormonal e o dia do ciclo menstrual;
2. O profissional que realiza a coleta: pessoal não qualificado para fazer a coleta aumenta o número de FN, uma vez que, o preparo dos esfregaços é de grande importância, o qual pode influenciar na acurácia da leitura e interpretação final;
3. Instrumento de coleta: os melhores resultados são alcançados com espátula/escova ou com outros instrumentos que alcançam o canal endocervical, como o Cytospick.

Estudos têm mostrado que mesmo após uma ótima coleta, menos de 20% do total das células coletadas alcançam a lâmina – erro de transferência. Os instrumentos de coleta, por si mesmos, podem ser fontes de resultados FN (58,59).

Em um estudo caso-controle, dois citopatologistas reavaliaram 300 lâminas laudadas pelo mesmo citotécnico no escrutínio de rotina, das quais o grupo de casos foi composto por 100 lâminas com resultado FN para lesão intraepitelial escamosa de baixo (LSIL) e alto grau (HSIL) e o grupo controle por 200 lâminas com resultado verdadeiro positivo (178 LSIL e 22 HSIL) (61).

Verificou-se, após análise multivariada, que fatores que obscurecem o esfregaço como sangue (OR = 2,2) e processo

inflamatório (OR = 2,8) podem prejudicar análise. Quanto às alterações citomorfológicas, células atípicas isoladas ou em pequeno número (OR = 8,5), presentes apenas em parte do esfregaço (OR = 3,0) e a cromatina fina (OR = 4,0) foram as características que apresentaram maior risco para resultados FN.

Portanto, a maioria dos fatores associados à liberação de um resultado FN foi dependente das condições e técnicas de coleta do material, pois, em grande parte, a lesão pode não estar adequadamente representada no esfregaço.

Para verificar e comparar a qualidade da amostra do material coletado da cérvix uterina para esfregaço de Papanicolaou em duas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Sorocaba-SP foram selecionados aleatoriamente, 56 exames de CO cujos esfregaços foram coletados por alunos do terceiro ano de enfermagem e outros 56 esfregaços realizados pelos profissionais técnicos nas mesmas UBS e no mesmo período de tempo (60). Os grupos foram pareados com relação a faixa etária e fase hormonal da mulher, ou seja, se menopausada ou não, na ocasião do exame, uma vez que, existe certa dificuldade em se obter células endocervicais e/ou da JEC nessa faixa etária em virtude do entrópico (JEC localizada dentro do canal endocervical) que ocorre na maioria dessas mulheres.

O número de amostras insatisfatórias de mulheres com menos de 40 anos foi de 15,4% entre as coletadas por alunos e 19,3% no grupo dos profissionais das UBS, porém, não sendo estatisticamente significante ( $p < 0,19$ ). Quando comparadas as porcentagens de amostras insatisfatórias coletadas em mulheres de 40 anos ou mais, verificou-se um número significativamente ( $p < 0,03$ ) maior entre os profissionais locais (37,5%) do que entre os alunos (5,6%).

A causa predominante de insatisfatoriedade para ambos os grupos foi a ausência de células endocervicais e metaplásicas, ou seja, as células da JEC não estavam representadas nos esfregaços podendo ter ocasionado resultados FN. A questão da qualidade da amostra torna-se ainda mais relevante com a atual orientação de ampliar o período entre os exames para cada três anos, após 2 exames consecutivos normais. A rigor, essas coletas deveriam ser refeitas, uma vez que, essas mulheres não teriam um resultado fidedigno do seu exame.

Esses resultados podem ter sido decorrentes da supressão da coleta endocervical ou da obtenção de material de local inadequado sugerindo, conseqüentemente, deficiências na formação e/ou atualização desses profissionais de saúde envolvidos com a saúde da mulher.

A conscientização dos profissionais envolvidos nas ações de rastreamento do câncer cervical é condição indispensável para que os diagnósticos colpocitológicos possam ser fidedignos e o número de resultados FN seja minimizado.

Apesar de uma pressuposta confiabilidade crítica, padrões de concordância entre os patologistas não estão bem definidos para interpretação de esfregaços cervicais conforme demonstraram os dados do ALTS – (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance–Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (ASCUS-LSIL) Triage Study*): (a) LSIL versus HSIL é um ponto de corte bastante reprodutível de diagnóstico; (b) a subdivisão de HSIL citológico em displasia moderada e grave ou NIC 2 e 3 não é muito reprodutível; (c) o efeito citopático do HPV não pode ser separado da displasia leve ou NIC 1 de forma confiável (63).

Os diagnósticos de uma amostra 100 esfregaços cervicais corados pela técnica de Papanicolaou, laudados por um citotécnico experiente, foram selecionados e revisados por 3 patologistas, afim de comparar a reprodutibilidade intra e interobservador usando imagens de um microscópio digital e outro de luz (64).

Foram incluídos 60 casos benignos (37 alterações celulares reativas e 23 dentro dos limites da normalidade), 28 ASCUS, 1 AGUS, 9 LSIL e 2 HSIL, conforme nomenclatura de Bethesda de 1991.

De acordo com os resultados, a reprodutibilidade média intraobservador encontrada variou de razoável para boa ( $\kappa$  médio = 0,58). Já a reprodutibilidade média interobservador para lâminas ( $\kappa$  = 0,56) foi moderada e ligeiramente melhor do que para as imagens digitais ( $\kappa$  = 0,45).

Observa-se então, que enquanto as anormalidades severas ou lesão de alto grau (HSIL - segundo classificação de Bethesda) correlacionam-se muito bem com a histologia, as atipias menores de significado indeterminado (ASCUS) e aquelas consideradas lesões de baixo grau (LSIL) são confusas em sua interpretação. Frequentemente, não se observa precisão diagnóstica, onde certo número de lesões de baixo grau terá anormalidades de alto grau comprovadas pela histologia (63–65).

### 1.3.3.2 Classificação de Bethesda para colpocitologia

O Sistema Bethesda foi desenvolvido com o objetivo de padronizar a apresentação dos resultados da Colpocitologia, através da criação de um sistema com terminologia uniforme que, por consequência, orientaria o manejo clínico diante das alterações citológicas (66,67).

A primeira oficina foi realizada em 1988, para reduzir a confusão generalizada entre os laboratórios e médicos criados pelo uso de múltiplos sistemas de classificação e convenções inconsistentes de graduação numérica.

A contribuição mais importante do Sistema de Bethesda foi a criação de um quadro padronizado para os laudos dos laboratórios, que incluíram um diagnóstico descritivo e uma avaliação da adequação da amostra.

A segunda oficina foi realizada em 1991, para discretas modificações e adequações do Sistema de Bethesda anterior com base em experiências clínicas e laboratoriais após a sua implementação.

Com o aumento da utilização de novas tecnologias e descobertas de recentes de estudos, o ano de 2001 foi considerado um momento oportuno para reavaliar o Sistema Bethesda de 1991, tendo sido o *Workshop* patrocinado pela *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*.

A nomenclatura padrão, atualmente utilizada para os laudos da CO, segundo o Sistema Bethesda de 2001 e adaptado para o Brasil (68) consiste em:

1. Tipo da amostra:
  - Convencional ou Meio líquido
2. Avaliação pré-analítica da amostra: aceita ou rejeitada por:
  - Ausência ou erro de identificação da lâmina e/ou do frasco.
  - Identificação da lâmina e/ou do frasco não coincidente com a do formulário.
  - Lâmina danificada ou ausente.
  - Causas alheias ao laboratório (especificar).
  - Outras causas (especificar).
3. Adequabilidade da amostra:
  - Satisfatória

- Insatisfatória
4. Epitélios representados na amostra:
    - Escamoso,
    - Glandular,
    - metaplásico
  5. Microbiologia:
    - *Lactobacillus sp.*
    - Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de *Gardnerella /Mobiluncus*).
    - Outros bacilos; Cocos;
    - *Candida sp.*; *Trichomonas vaginalis.*; *Sugestivo de Chlamydia sp.*; *Actinomyces sp.*
    - Efeito citopático compatível com vírus do grupo herpes.
    - Outros (especificar).
  6. Diagnóstico Descritivo:
    - Dentro dos limites da normalidade no material examinado
    - Alterações benignas reativas e/ou reparativas: inflamação, atrofia, radiação
    - Atipias celulares
  7. Atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASC):
    - Possivelmente não neoplásicas (ASC-US de Bethesda)
    - Não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H de Bethesda)
  8. Atipias em células glandulares (AGC):
    - AGC (endocervical, endometrial, ou não especificada)
    - AGC, favorecendo neoplasia
  9. Atipias de origem indefinida:
    - Possivelmente não neoplásicas.
    - Não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau.
  10. Atipias em células escamosas:
    - Lesão intraepitelial de baixo grau - LSIL (compreendendo efeito citopático pelo HPV e NIC 1).

- Lesão intraepitelial de alto grau - HSIL (compreendendo NIC 2e 3).
  - HSIL, não podendo excluir microinvasão.
  - Carcinoma epidermóide invasor.
11. Atipias em células glandulares:
    - Adenocarcinoma in situ (AIS).
    - Adenocarcinoma invasor: cervical; endometrial; sem outras especificações.
  12. Outras neoplasias malignas.
  13. Presença de células endometriais (na pós-menopausa ou acima de 40 anos, fora do período menstrual).
  14. Diagnóstico final ou conclusão (opcional).

**Abreviações para o Sistema de Bethesda 2001, conforme adaptação brasileira:**

- ASC-US: Atipias de significado indeterminado em células escamosas, possivelmente não neoplásicas;
- ASC-H: atipias de significado indeterminado em células escamosas, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau;
- AGC: atipias em células glandulares, possivelmente não neoplásicas (endocervical, endometrial ou não especificada);
- AGC-FN: atipias em células glandulares, favorecendo neoplasia;
- <sup>1</sup>(AIO-US): atipias de origem indefinida, possivelmente não neoplásicas;
- <sup>2</sup>(AIO-H): atipias de origem indefinida, não podendo afastar lesão intraepitelial de alto grau;
- LSIL: lesão intraepitelial de baixo grau ;
- HSIL: lesão intraepitelial de alto grau - HSIL ;
- HSIL-M: lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão;
- Adenocarcinoma in situ (AIS);
- Adenocarcinoma invasor.
- Carcinoma epidermóide invasor;

---

<sup>1</sup> Abreviações utilizadas no estudo para melhor didática.

<sup>2</sup>



<b>Papanicolaou Classes 1943</b>	<b>Papanicolaou Descritiva 1961</b>	<b>Richart Gradação NIC 1968</b>	<b>Sistema Bethesda 1988-1991</b>	<b>Sistema Bethesda 2001</b>
I	Normal	Normal	Normal	Normal
II	Atipia reativa/ inflamatória	Atipia reativa/ inflamatória	Alterações benignas reativas e /ou reparativas, inflamatórias	Alterações benignas reativas e /ou reparativas, inflamatórias
II / III	Atipia suspeita	Atipia suspeita	ASCUS  AGUS	ASC-US ASC-H * AIO – US * AIO-H  AGC AGC-FN
II / III	Atipia com HPV	Atipia condilomatosa ou coilocitótica (efeito HPV)	LSIL	LSIL
III A	Displasia leve	NIC I	LSIL	
III B	Displasia moderada	NIC II	HSIL	HSIL
III C	Displasia acentuada	NIC III	HSIL	
IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL	HSIL-M AIS
V	Câncer invasivo	Câncer invasivo	Câncer invasivo	Câncer invasivo (Epidermóide), (Adenocarcinoma)

**Figura 5** - Resumo das nomenclaturas da colpocitologia (1943-2001).

\* Abreviação sugerida no estudo para melhor didática.

### 1.3.3.3 Performance diagnóstica

Uma meta-análise realizada em 1995 por Fahey et al. selecionou 59 artigos relevantes publicados em inglês no *MEDLINE* de 1984 a 1992 em relação aos parâmetros diagnósticos da CO tendo o exame histológico como padrão ouro (pontos de corte NIC  $\geq 1$  e NIC  $\geq 2$ ). A CO apresentou variação de 11 a 99% para a sensibilidade, 14 a 97% para a especificidade, TFN de 1 a 89% e TFP de 3 a 86% (22).

De acordo com a síntese da curva ROC, a colpocitologia talvez, não possa atingir uma alta sensibilidade e especificidade simultaneamente. Por exemplo, a especificidade no intervalo de 90-95% corresponde à sensibilidade na faixa de 20-35%. Os resultados foram limitados pela baixa qualidade dos estudos primários e pela presença de viés de verificação.

Portanto, a CO é primariamente, um exame de triagem e esforços ainda precisam ser direcionados para melhorar a amostragem e leitura da lâmina.

Já a revisão sistemática realizada por Nanda et al. em 2000, selecionou 97 publicações em várias bases de dados de literatura inglesa até outubro de 1999 sobre a acurácia da CO utilizando como padrão ouro tanto o exame histológico como a colposcopia. A CO apresentou as seguintes variações: 30 a 87% para a sensibilidade, 86% a 100% para a especificidade, TFN de 13 a 70% e TFP de 0 a 14% (23).

Ambas as revisões chegaram à conclusão que futuros estudos de acurácia da CO devem utilizar padrões de referência adequados. A maioria dos estudos em relação à CO convencional é severamente enviesada e com baixa qualidade dos dados. As melhores estimativas sugerem que a CO é apenas moderadamente precisa e não consegue atingir uma sensibilidade e especificidade elevada simultaneamente (22,23).

A CO é portanto, um teste subjetivo com variações no diagnóstico, dependentes da sua vulnerabilidade a erros de coleta, de preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados entre os citopatologistas que conseqüentemente, pode comprometer sua sensibilidade e especificidade (63,69). Já as taxas de falsos negativos, geralmente aceitáveis para maioria dos laboratórios, encontram-se entre 20-25% (63).

Então, diferentes técnicas vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de melhorar a acurácia do exame colpocitológico, destacando-se entre elas a citologia em meio líquido (LBC) e a captura híbrida (HC)

para o DNA do HPV, uma vez que, as evidências epidemiológicas e moleculares apontam o papilomavírus humano como fator causal da neoplasia cervical e de suas lesões precursoras (69).

Diante disso, o INCA, responsável por planejar, coordenar e implementar estratégias visando ao controle de câncer no Brasil, desenvolveu um estudo cujo objetivo foi de comparar o desempenho do teste de captura híbrida tipo II (HC II) para o HPV, colhido por profissional de saúde (CHPS) e pela própria paciente (CHPP), da LBC e da CO convencional, na detecção precoce do câncer cérvico uterino e de suas lesões precursoras (69).

Foi analisada uma população da região metropolitana do Rio de Janeiro (Duque de Caxias e Nova Iguaçu) composta por 1.777 mulheres entre 25 e 59 anos de idade, que nunca haviam realizado o exame colpocitológico (13,5%) ou que o haviam feito há mais de 3 anos (86,5%) em uma mesma consulta. A colposcopia foi realizada nas mulheres que apresentaram pelo menos um exame alterado e em uma fração sistemática daquelas com resultado negativo sendo considerada a histologia, o padrão de referência para todos os testes. Tanto a CO convencional como LBC o ponto de corte considerado como positivo foi  $\geq$  ASCUS.

Encontraram-se os seguintes parâmetros para os testes analisados:

Estratégia	S %	E %	VPP %	VPN %
	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)
<b>CO</b>	71,4	91,6	14,6	99,4
	(53,4-84,8)	(90,2-92,8)	(9,9-21,0)	(98,8-99,7)
<b>LBC</b>	66,7	84,8	7,9	99,2
	(48,1-81,4)	(83,0-86,5)	(5,1-11,9)	(98,6-99,6)
<b>HCPS</b>	91,4	90,2	15,8	99,8
	(75,8-97,8)	(88,7-91,5)	(11,2-21,7)	(99,4-100,0)
<b>HCPP</b>	77,1	87,3	10,9	99,5
	(59,4-89,0)	(85,6-88,8)	(7,4-15,6)	(98,9-99,8)

**Figura 6** – Resultados do estudo de Girianelli et al., 2004.

Fonte: Girianelli et al., 2004

Concluiu-se que a concordância entre a CO convencional e a LBC foi fraca ( $\kappa = 0,26$ ) e entre a CHPS e a CHPP foi razoável ( $\kappa = 0,51$ ). A CHPS apresentou sensibilidade superior aos demais exames, enquanto a maior especificidade foi observada com o emprego da CO convencional, embora muito próxima da observada com o uso da CHPS. Os VPP mais elevados foram obtidos com o uso da CHPS e CO convencional, enquanto os VPN, para as quatro estratégias, apresentaram valores semelhantes. No entanto, esses dados não permitiram concluir qual a melhor estratégia para rastreamento populacional do câncer da cérvix uterina e de suas lesões precursoras necessitando, portanto, de uma análise de custo-efetividade para esses testes.

#### **1.3.3.4 Custo-efetividade da colpocitologia convencional no Brasil**

Estudo exploratório sobre a análise econômica de custo-efetividade comparou os custos da CO convencional com o teste de captura híbrida tipo 2 (HC II) para HPV aplicado isoladamente, com a combinação de ambos e com a citologia em meio líquido (LBC) utilizando uma coorte teórica de 10.000 mulheres representativas da população que poderia participar de tais programas durante o período de 1 ano (62) tendo como base, os dados de um estudo sobre acurácia desses testes desenvolvido pelo INCA (69).

Os resultados mostraram que para detectar um caso a mais de câncer cérvico uterino ou lesão precursora, faz-se necessário, o investimento de R\$ 14.586,45 reais para o teste de CO; R\$ 146.638,46 para o HC II para HPV aplicado de forma isolada, cuja coleta foi realizada por profissional de saúde; R\$47.805,30 para a combinação da CO com o teste HC II para HPV e R\$ 23.918,50 reais para LBC.

Nesse estudo, portanto, o teste de CO convencional apresentou a melhor razão de custo-efetividade adicional entre todas as estratégias de rastreamento analisadas.

Entretanto, a avaliação dessas tecnologias propostas precisa também considerar os custos associados com a obtenção, processamento e interpretação dos exames, bem como aqueles referentes ao reexame decorrente de amostras inadequadas e aos custos de investigar e tratar mulheres com testes falso-positivos, os quais não foram levados em conta nesse estudo.

Testes de rastreamento mais sensíveis, uma vez que garantem que uma proporção maior de indivíduos com doença seja captada no rastreamento, podem permitir um espaçamento dos intervalos de repetição dos mesmos sem prejuízo à segurança e com implicações importantes para os custos e eficiência comparativa entre os métodos.

As tecnologias de rastreamento como a LBC e a HC II para HPV têm sensibilidade, especificidade e custos bastante diversos, e até o momento, apenas o teste de CO faz parte dos procedimentos cobertos pelo SUS.

Nesse mesmo estudo, foram estimados os preços que a HC II para HPV, LCB precisariam assumir no sistema público, de maneira a atingirem razão de custo-efetividade equivalente à da CO. Tomando por base o valor do reembolso para o laboratório de R\$ 5,37 reais pago para o teste de Papanicolaou na época do estudo, os valores reembolsados pelo SUS para os testes de HC II para HPV, LBC e da combinação da HC II com a CO convencional, deveriam ser, no máximo, R\$ 19,12, R\$ 8,22, e R\$ 11,82, respectivamente.

### **1.3.3.5 Controle de qualidade da Colpocitologia**

Controle da qualidade (CQ) e melhoria da interpretação da CO constitui fator crucial que contribui para o sucesso do rastreamento do câncer cérvico uterino (70).

Conforme a Sociedade Americana de Citopatologia, em 2001, geralmente, um patologista deve rever todos os espécimes considerados pela triagem dos citotécnicos como ausência de anormalidade citológica.

A revisão completa de uma amostra aleatória de 10% do total de resultados negativos é um método de CQ utilizado nos Estados Unidos. Este procedimento de CQ interno destina-se a monitorizar a taxa de FN do processo de leitura primária dos laboratórios de citologia e a revelar o desempenho de cada leitor. Vários autores têm criticado este método devido a sua falta de eficiência e poder estatístico, enquanto outros continuam a apoiar a sua utilidade.

A rápida revisão da CO (RPR) consiste em uma nova verificação das lâminas, anteriormente laudadas como dentro dos limites normais ou como inadequadas, dentro de um turno de trabalho e tendo a duração de 30 a 120 segundos para cada uma. Geralmente, o revisor é um citotécnico que não realizou a triagem inicial selecionando os esfregaços que, provavelmente, contenham anormalidades não vistas.

Esses esfregaços suspeitos serão ainda lidos por um citopatologista experiente. Essa abordagem de revisão é adotada pelo Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido desde 2000.

Outra abordagem também referida é a rápida revisão “pré-triagem” (RRPT), na qual todas as amostras passam por uma revisão rápida antes da leitura propriamente dita.

Então, para explorar a validade diagnóstica da rápida revisão (RPR) como método de CQ dos laboratórios de citologia, 14 estudos do MEDLINE relacionados com a detecção de falsos negativos da CO por RPR das lâminas foram incluídos numa meta-análise realizada por Arbyn et al. (24).

O ganho adicional de resultados positivos entre todas as lâminas negativas revisadas pela RPR foi o seguinte: 0,18% (IC 95% = 0,14-0,21) para todas as anormalidades citológicas; 0,07% (IC 95% = 0,05-0,09) para lesões intra-epiteliais (LSIL e HSIL) e 0,02% (IC 95% = 0,01-0,03) para HSIL. A taxa de FN no rastreamento primário, avaliada pela RPR foi de 2,0% (IC 95% = 1,5-2,6) para todas as anormalidades citológicas e de 1,4% (IC 95% = 0,8-2,1) para HSIL.

A especificidade de uma RPR foi estimada em 97,2% (IC 95% = 96,4-98,1). O VPP foi de 8,8%. A RPR completa em relação à revisão aleatória aplicada em apenas 10% dos resultados negativos, foi também mais sensível e, em média, diagnosticou 4,7 vezes mais resultados positivos adicionais, 5,6 vezes mais lesões intra-epiteliais e 7,9 vezes mais HSIL.

Portanto, RPR de toda a amostra inicialmente classificada como negativa demonstrou ser um método mais eficaz e, provavelmente, mais custo-efetivo em comparação à revisão aleatória aplicada em apenas 10% dos resultados negativos sendo recomendada como um método de CQ interno (24,71).

Seis estudos publicados sobre o desempenho da rápida revisão pré-triagem da CO (RRPT) em relação à triagem completa subsequente foram agrupados e analisados através de meta-análise (72).

A sensibilidade média combinada da RRPT foi de 64,9% (IC 95%= 50,7-79,1) para todas as anormalidades; 72,6% (IC 95%= 60,6-85,2) para  $\geq$  LSIL; e 85,7% (IC 95% = 77,8-93,6) para  $\geq$  HSIL. A especificidade combinada foi estimada em 96,8% (IC 95% = 95,8-97,8).

Verificou-se que a sensibilidade aumentou significativamente com o tempo de triagem e diminuiu com a demanda de trabalho. Quase 3% de todas as lâminas anormais foram detectados apenas por RRPT cujo valor foi comparável à proporção de esfregaços FN detectados por RPR (2,0%).

Concluiu-se, portanto, que a RRPT também parece ser mais eficiente do que a revisão completa de uma amostra aleatória de 10% de lâminas negativas (72). Já no estudo de Djemli et al. a implementação de RRPT não teve um impacto significativo no fluxo de trabalho do laboratório na detecção de anormalidade em esfregaços FN (73).

Todavia, a RRPT é um método eficiente e prático para monitorar a sensibilidade e reduzir a taxa de FN da CO e, como é realizada antes de finalizar cada caso, permite correções do diagnóstico em tempo hábil e evita a necessidade de alterar resultados posteriormente (72,73).

Para avaliar o desempenho da CO de encaminhamento, realizada na rede primária de saúde, daquela coletada no serviço de referência do Ambulatório de Patologia Cervical do Hospital Universitário de Taubaté e da HC II no diagnóstico da NIC de alto grau (NIC 2 e 3), além de verificar a reprodutibilidade interobservador da CO coletada nesse serviço de referência foram incluídas 105 mulheres que apresentaram resultado de NIC (1, 2 e 3) na CO atendidas durante o período de 1 ano (74).

Todas foram submetidas à coleta de nova CO e HC II e depois à colposcopia onde foi realizada biópsia cervical em 91 casos, sendo o diagnóstico histológico considerado padrão ouro.

As lâminas das novas CO coletadas no serviço de referência foram avaliadas por 4 diferentes técnicas e por 3 patologistas onde o observador 1: realizou a leitura de rotina do serviço e com conhecimento dos dados clínicos das mulheres; o observador 2: do mesmo laboratório, efetuou a revisão lenta com conhecimento dos dados clínicos porém, sem acesso aos resultados prévios da CO; e o observador 3: de outro laboratório, executou a revisão rápida e sem conhecimento dos dados clínicos e dos laudos prévios. Quando houve discordância entre os resultados, os patologistas se reuniram e emitiram o resultado final chamado de citologia de consenso, o qual foi utilizado para avaliar a variação interobservador no mesmo laboratório.

Observou-se uma concordância muito boa entre os observadores 1 e 2 ( $\kappa = 0,67$  [IC 95% = 0,54-0,80]), assim como entre o observador 1 e o diagnóstico citológico de consenso ( $\kappa = 0,75$  [IC 95% = 0,63-0,86]). Já em relação ao observador 3 houve uma discordância muito grande, com um coeficiente  $\kappa$  de 0,02 (IC 95% = 0,12-0,17).

A sensibilidade e especificidade da CO de encaminhamento foram, respectivamente, 57% e 82% para o diagnóstico de NIC de alto

grau e a razão de verossimilhança positiva (RVP) de 3,2 (IC 95% = 1,5-6,8).

A CO do serviço de referência mostrou uma sensibilidade e especificidade 79% e 84%, respectivamente, e RVP de 5,0 (IC 95% = 2,5-10,0) ou seja, a probabilidade de um resultado positivo da CO estar correto entre mulheres realmente com lesão de alto grau quando comparado com o resultado daquelas sem lesão foi de 5 vezes.

A HC II mostrou alta sensibilidade (100%), baixa especificidade (43%) e baixa RVP (1,7 [IC 95% = 1,4-2,2]).

Averiguando o desempenho da associação CO e HC II para a detecção de NIC de alto grau, notou-se que houve um aumento das taxas da sensibilidade para todas as leituras citológicas, atingindo 100% e conseqüentemente, as taxas de especificidade diminuíram variando de 33 % a 43%. Também a RVP da associação dos dois testes foi mais baixa variando entre 1,50 (IC 95% = 1,24-1,82) a 1,76 (IC95% = 1,38-2,23).

A sensibilidade (86%), especificidade (80%) e RVP (4,3) foram semelhantes entre a citologia de consenso e a revisão lenta realizada pelo segundo observador, havendo uma queda significativa da sensibilidade (64%) quando da revisão rápida pelo terceiro observador.

Assim, concluiu-se, que repetir a CO e avaliar a lâmina desse esfregaço com o conhecimento dos dados clínicos da mulher mostrou ser suficiente para melhorar a acurácia diagnóstica da NIC de alto grau em mulheres com um resultado prévio de CO alterado.

#### **1.3.4 Citologia cervical em meio líquido**

A citologia cervical em meio líquido (LBC) tem sido proposta por alguns autores como sendo um método moderno e eficaz no rastreamento do câncer do colo uterino. Nesse tipo de citologia, a amostragem cervical é semelhante à convencional podendo ser obtida por escova cervical, espátula plástica ou cytobrush. Entretanto, a fim de diminuir a presença de artefatos, a amostra citológica é dispersa em uma suspensão líquida à base de metanol que, depois de centrifugada, passa por um filtro. A citologia é obtida da suspensão e preparada em uma monocamada finíssima com a preservação da estrutura morfológica das células (75).

Os estudos comparativos entre a CO convencional e a LBC demonstraram, primeiramente, uma variedade de benefícios, tais como, a melhora na detecção de lesões intra-epiteliais, na avaliação da adequabilidade do espécime, na detecção de anormalidades glandulares,



diminuição de diagnósticos de ASCUS e AGUS e impacto global na qualidade e produtividade laboratorial.

Existem diferentes metodologias de citologia em meio líquido disponíveis como: a *ThinPrep*, a *Autocyte Prep*, *DNACitoliq*, *EasyPrep*, *Cytoscreen*, *MonoPrep*, *Surepath*, *Cytospin* e *Cytorich*. Apesar do grande número de citologias em meio líquido, poucos estudos comparam as diferentes metodologias e a maioria dos trabalhos analisa somente a *ThinPrep* (76).

Então, visando determinar a reprodutibilidade da LBC ou de monocamada, da histologia das biópsias colpo dirigidas e da excisão por cirurgias de alta frequência (CAF) procedeu-se a interpretação das amostras histológicas dos espécimes cervicais por patologistas de 7 centros clínicos e de 4 grupos de controle de qualidade (CQ) das mulheres inseridas em um estudo clínico multicêntrico nos EUA denominado ALTS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance– Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (ASCUS-LSIL) Triage Study*) durante 1996-1998 (63).

A amostra foi composta de 4.948 lâminas de LBC, 2.237 de biópsias colpodirigidas e amostras de 535 CAF.

Para os 3 tipos de amostras, as interpretações dos patologistas dos centros clínicos foram significativamente mais graves comparadas as dos patologistas do grupo de CQ.

A reprodutibilidade de interpretações das LBC foi moderada ( $k = 0,46$  [IC 95% = 0,44-0,48]) e equivalente à reprodutibilidade das interpretações histológicas das biópsias colpodirigidas ( $kappa = 0,46$  [IC 95% = 0,43-0,49]) e das interpretações dos espécimes das excisões por CAF ( $kappa = 0,49$  [IC 95% = 44-0,55]). A falta de reprodutibilidade da histopatologia foi mais evidente para as interpretações das lesões de menor gravidade ( $\leq$  NIC 1).

Concluiu-se, que a variabilidade interpretativa foi razoável para todos os tipos de amostras cervicais. O exame histopatológico das biópsias do colo uterino não foi mais reprodutível do que a LBC, e até mesmo a interpretação de resultados para CAF também foi variável, dado o grau de irreprodutibilidade que existem mesmo entre os patologistas bem treinados.

Portanto, as interpretações desses testes devem ser realizadas sempre com cautela e estudos futuros devem esclarecer: se ASCUS é uma entidade interpretativa útil; o que constitui um modelo histológico padrão para classificar a NIC 1; a distinção citológica na transição entre LSIL para HSIL.

Uma meta-análise que incluiu 25 estudos prospectivos publicados no MEDLINE somente em língua inglesa entre janeiro de 1990 a abril de 2000, nos quais o ThinPrep foi comparado à CO convencional e utilizando apenas o sistema Bethes da para os resultados, buscou avaliar o desempenho diagnóstico e adequabilidade da amostra cervical entre os dois testes (77).

O teste ThinPrep apresentou uma maior taxa diagnóstica na detecção de LSIL (OR = 2,15 [ IC 95% = 2,05-2,26]) e de HSIL (OR = 2,26 [IC 95% = 2,06-2,47]). No entanto, não houve diferença na taxa de diagnósticos de células atípicas de significado indeterminado entre os testes (OR = 1,03 [IC 95% = 0,99 – 1,06]). Além disso, o teste ThinPrep proporcionou melhor adequabilidade da amostra (OR = 2,11 [IC 95% = 2,07-2,15]) comparado à CO convencional.

Os resultados indicaram então, que o teste ThinPrep parece ser tão bom ou melhor que a CO convencional no diagnóstico de anormalidades cervicais pré-malignas.

Abulafia et al. realizaram uma meta-análise a fim de identificar entre os vinte e quatro trabalhos publicados no MEDLINE entre janeiro de 1990 a setembro de 2002, passíveis de análise, a concordância entre a CO convencional e a LBC (78).

Foram considerados cinco níveis de diagnóstico da citologia como: negativa, alterações atípicas (ASCUS e AGUS), LSIL, HSIL e carcinoma, a partir das duas metodologias, CO convencional e LBC cujos dados concordaram em 89% das vezes. Ao serem considerados dois níveis de diagnóstico (com alteração ou sem alteração) o taxa de concordância passou para 92%.

Nessa mesma meta-análise, os autores separaram dez artigos relacionados à análise dos valores da sensibilidade e especificidade. A sensibilidade geral encontrada para a CO convencional foi 68% e para a LBC de 76%. Com relação à especificidade foram registrados 79% para a convencional e 86% para LBC. Contudo, apenas em dois estudos a diferença foi estatisticamente significativa em relação à sensibilidade e, para a especificidade, a diferença não se mostrou significativa na maioria dos casos.

Em um estudo randomizado controlado duplo cego, realizado em nove programas de *screening*, na Itália, com mulheres entre 25 e 60 anos, comparou a acurácia entre a CO convencional e a LBC no *screening* primário do câncer cervical (79). A amostra foi composta por 22.466 mulheres rastreadas com a CO convencional e por 22.708 por LBC.

A sensibilidade relativa foi calculada para NIC 1 e NIC  $\geq 2$ , com cegamento na revisão histológica, e a citologia foi considerada positiva para as alterações de significado indeterminado e as de maior grau de severidade.

Observou-se que não houve aumento significativo da sensibilidade da LBC para os casos de NIC  $\geq 2$  (OR= 1,17 [IC95% 0,87-1,56]) e o VPP relativo também foi menor (OR = 0,58 [IC 95% = 0,44-0,77]) quando comparado com a CO convencional. A LBC detectou mais NIC 1 (OR= 1,68 [IC 95% = 1,40-2,02]), principalmente, entre as mulheres na faixa etária de 25 a 34 anos ( $p=0,00006$ ), porém, não conseguiu detectar mais NIC 3 (OR= 0,84 [IC95% = 0,56-1,25]). Resultados semelhantes foram encontrados quando a citologia positiva foi considerada apenas as NIC 1 ou anormalidades mais severas.

A frequência relativa de mulheres com resultados insatisfatórios foi menor com a LBC.

Os estudos elegíveis (total = 9), publicados entre janeiro de 1991 a maio de 2007, sem restrição de idioma, através da busca no PubMed – MEDLINE e EmBase foram incluídos em outra meta-análise cuja finalidade foi de comparar o desempenho diagnóstico de amostras cervicais obtidas por CO convencional e por LBC. Porém, restringiu-se a estudos onde todas as mulheres foram submetidos à verificação pelo padrão-ouro, com base na colposcopia e histologia das biópsias (ponto de corte NIC  $\geq 2$ ).

Entre oito estudos com completa verificação pelo padrão ouro e um ensaio clínico randomizado, a sensibilidade absoluta e relativa (SR) não diferiu significativamente entre a LBC e a CO convencional. Além disso, a especificidade absoluta, considerando-se LSIL e HSIL como ponto de corte citológico, foi similar entre os dois testes. No entanto, uma especificidade relativa inferior foi encontrada para LBC, quando a presença de ASCUS foi o ponto de corte (SR = 0,91 [IC 95% =0,84-0,98]).

Concluiu-se que, no geral, o diagnóstico final dos dois métodos concordam na maioria dos casos, onde os valores da sensibilidade e da especificidade tendem a ser semelhantes (76,80).

Além disso, o tempo médio de coleta é menor por amostra na LBC e, quando os exames são realizados por médicos experientes, tem-se um menor número de lâminas insatisfatórias em ambas as técnicas. A concordância interobservador foi boa para CO convencional e moderada para LBC (76). Entretanto, a LBC em comparação à convencional propicia mais custos diretos em termos de investimento de capital, custos operacionais e materiais (76,80).

### 1.3.3 Testes de inspeção visual do colo uterino –TIV

Segundo Sankaranarayanan (27), as dificuldades técnicas e financeiras na organização de programas de rastreamento do câncer cervical com a citologia em países menos desenvolvidos têm estimulado o interesse em avaliar alternativas com baixa tecnologia na abordagem em relação a esse *screening*, baseando-se na inspeção visual do colo uterino. Quatro maneiras de inspeção visual para a detecção precoce das neoplasias e de suas lesões precursoras cervicais têm sido consideradas (31):

1. Visualização do colo uterino sem aplicação de ácido acético por profissionais da saúde, vastamente conhecida como inspeção visual a “olho nu” (VINE);
2. Inspeção visual da cérvix após aplicação de ácido acético a 3-5% (VIA);
3. Inspeção visual da cérvix após aplicação de ácido acético usando baixo nível de magnificação de 2 – 4 vezes- (VIAM) e
4. Inspeção visual da cérvix após a aplicação de solução de Lugol (VILI).

#### 1.3.3.1 Inspeção visual a “olho nu” (VINE)

Esse método de inspeção, que utiliza apenas a visualização do colo uterino através do espéculo vaginal por profissionais da saúde foi muito utilizado e estudado na Índia porém, os resultados desses estudos indicaram que a VINE apresenta uma baixa sensibilidade e especificidade para detectar as neoplasias e principalmente, as lesões precursoras do câncer cervical (31).

Segundo a Agência Internacional de Pesquisas contra o Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde, outras abordagens também de baixa tecnologia, tais como os testes de inspeção visual com ácido acético (VIA), sua variação com magnificação (VIAM) e a inspeção visual com Lugol (VILI) são considerados promissores em países em desenvolvimento onde os recursos para CO não são adequados ou não existem (2).

### 1.3.3.2 Inspeção visual com ácido acético - VIA

O teste de Inspeção Visual com Ácido Acético (VIA) consiste na embrocação de todo o colo e vagina com chumaço de algodão embebido em ácido acético a 3-5% que tem a propriedade de coagular as proteínas presentes em abundância na membrana celular, núcleos e citoplasma quando existem alterações atípicas nas células do epitélio escamoso, conferindo a esse, aspecto opaco, enquanto o epitélio normal permanece sem alterações, translúcido, sem mascarar o tecido conjuntivo subjacente (2,20,27). Após um minuto e com auxílio de foco clínico de luz direcionado para a abertura do espécúlo, todo o colo é inspecionado em busca de lesões acetoreativas (2,10,27,33,81,82).

#### VIA NEGATIVA



Área Aceto branca não definida	Aceto branqueamen to do muco no ep. colunar	Rolha de Muco	Cisto de Naboth	Pólipo	Área aceto branca longe da JEC
--------------------------------------	---	------------------	--------------------	--------	---

#### VIA POSITIVA



← Lesões aceto brancas bem definidas próximas da JEC ou do OEC → Aceto branqueamento total da cérvix

**Figura 7** - Resultados da VIA  
Fonte: IARC, 2005.

A VIA é considerada negativa diante de áreas não acetoadivas, pálidas e mal definidas, branco azulada ou lesões duvidosas; acetoadivamento em pólipos de colo uterino ou cistos de Naboth; linha da junção escamo-colunar (JEC) branca e saliente, áreas acetoadivas angulares ou geograficamente distantes da JEC ou do orifício externo do colo uterino (OEC) caso a JEC não seja visualizada (20,22,24,27,28).

Já o teste é considerado positivo quando da presença visível de área(s) acetoadiva(s), opaca ou brilhante, plana ou sobrelevada, bem delimitadas, próximas da JEC ou na zona de transformação (ZT) ou ao redor do OEC caso a JEC não seja visualizada, o acetoadivamento localizado no epitélio endocervical, verrugas e leucoplasia próximas da JEC que se tornam intensamente brancas após a aplicação de ácido acético, crescimento ulcero - proliferativo acetoadivo, denso/opaco visível clinicamente na cérvix (20,22,24,27,28).

#### **1.3.3.2.1 Vantagens e desvantagens da VIA**

As principais vantagens da VIA incluem: sua sensibilidade em detectar lesão de alto grau parece ser tão boa quanto a da CO, simplicidade e baixo custo, disponibilidade dos resultados imediatamente após execução do teste, possibilidade de investigação imediata e tratamento (se for o caso), viável em locais com baixos recursos e treinamento rápido dos profissionais médicos e paramédicos que realizarão o teste (3 -14 dias em média) (27,83,84).

Um período de aprendizagem de poucas semanas a poucos meses tem sido observado após o treinamento inicial sendo que reciclagens periódicas e curtas parecem ser úteis na formação desses profissionais. A taxa de positividade da VIA para os recém treinados variam entre 20 e 35% diminuindo para menos de 15% após decorrido certo tempo do aprendizado (84).

As principais limitações da VIA incluem: uma baixa especificidade (geralmente menor que 85%), o que pode levar a um excesso de investigação e tratamento excessivo de mulheres com teste falso positivo, a falta de métodos padronizados de controle de qualidade, de treinamento e de avaliação da habilidade dos profissionais médicos e paramédicos envolvidos ou seja, tem todas as desvantagens de um teste subjetivo, examinador dependente e com baixa reprodutibilidade, principalmente a grande variabilidade nos testes considerados como positivos (27,83,84).

Além disso, sua capacidade para detectar doença endocervical é limitada (27,83) e a interpretação dos resultados é difícil em mulheres na pós-menopausa que apresentam epitélio cervical degenerado e frágil, em mulheres com JEC parcialmente visíveis ou não visíveis onde é insatisfatório, uma vez que a visualização da zona de transformação é essencial para a acurácia da VIA (84).

A utilidade clínica de um teste de rastreamento deve ser baseada, principalmente nos seus valores preditivos positivo e negativo (84) que segundo meta-análise sobre a VIA variou de 2-73% para o VPP e de 92-99% para VPN entre os 26 estudos que tiveram mínimo viés de verificação (28).

Notavelmente, muitos estudos sofrem de viés de verificação/diagnóstico, além de considerar diferentes definições para um teste de VIA positivo, tornando mais difícil a comparação do desempenho do teste nos estudos (83). Além disso, os testes de inspeção visual, assim como a citologia são essencialmente subjetivos onde o controle de qualidade é uma questão importante (13,31).

No amplo estudo transversal realizado em países da Índia e África pela *Alliance for Cervical Cancer Prevention* com 54.981 mulheres rastreadas com a VIA, um grau de concordância moderada (índice médio de concordância = 64,5%; kappa = 0,38) foi observada entre o instrutor e os profissionais de saúde que aplicaram a VIA onde as taxas de concordância variaram de 52,8% a 80,2% e os valores de kappa apresentaram variação de 0,15- 0,65 entre os onze centros do estudo (32).

Para medir a concordância interobservador da VIA a qual foi subdividida em 3 categorias: negativa, positiva e suspeita de câncer, três examinadores médicos que trabalham internacionalmente com a VIA na Índia, Peru e África do Sul, individualmente avaliaram 144 fotografias da cérvix uterina após aplicação de ácido acético sem nenhuma informação clínica ter sido fornecida. Para verificar as taxas de concordância e discordância, as fotografias foram comparadas com a evidência histológica de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (NIC 2 e 3) e câncer (85).

A concordância bruta total entre os três avaliadores foi de 66,7% (96 de 144) com kappa de 0,57 (IC 95% = 0,48-0,66). As avaliações consideradas negativas foram concordantes em 25,7% (37 de 144) e para aquelas classificadas como positiva ou suspeita de câncer foram concordantes em 41,0% (59 de 144).

Com base nas fotografias do colo do útero após a VIA, o nível de concordância entre os observadores foi de moderada a significativa,

comparáveis com outros testes comumente usados, concluindo-se então, que a utilização de fotografias pode ser útil para o ensino da VIA e para controle de qualidade dentro dos programas de rastreamento que a utilizam.

Como já visto acima, apesar de ser um teste altamente sensível, a VIA tem uma baixa especificidade fazendo com que cerca de 20% dos resultados sejam falsos positivos. Para evitar encaminhamentos desnecessários à colposcopia/biópsia, estudo realizado numa unidade básica de saúde de Fortaleza - Ceará avaliou a Cervicografia Digital (CD) usando uma câmera digital como um teste adjuvante a VIA e CO no rastreamento do câncer cervical (29).

Das 1.292 mulheres examinadas com CO seguida pela VIA, os 301 casos positivos para VIA (23,3%) foram submetidos e avaliados pela CD, as quais foram realizadas pelo mesmo médico treinado para ambas (VIA e CD).

Apenas os casos considerados positivos pela CD (149 /301 - 49,5%) e / ou pela CO (16 / 301 - 5,4%) foram encaminhados para colposcopia e biópsia quando indicada. A CD identificou 81 casos positivos cujos resultados histológicos foram: 74 NIC 1, 5 NIC 2 e 2 casos de câncer invasor.

Quando o ponto de corte considerado foi  $NIC \geq 1$  a sensibilidade da CO foi de 14,8%, e da CD foi de 100%, já as especificidades correspondentes foram de 95,4% e 69,1%, respectivamente. Os VPN e VPP para CD foram 100% e 54,4% e para CO de 75,5% e 54,5%. Entretanto, para o ponto de corte  $NIC \geq 2$  a sensibilidade e especificidade para CO foram de 14,3% e 92,8% e para CD 100% e 51,7%, respectivamente.

A Cervicografia Digital aumentou a sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo da VIA mostrando ser um teste de rastreamento adjuvante válido em cenários com recursos escassos e onde o rastreamento para o câncer cervical com a CO apresenta-se falho.

Para avaliar a viabilidade e eficácia do treinamento de uma enfermeira na interpretação da VIA e comparar a concordância interobservador, um estudo transversal recente com 406 mulheres foi conduzido na clínica de colposcopia do Hospital Universitário de Karnataka na Índia (86).

A VIA foi executada tanto por um médico como por uma enfermeira, cegados para os resultados do teste, que fizeram o mesmo treinamento durante duas semanas utilizando os critérios do IARC, seguida por colposcopia e biópsia dirigida, se indicada, realizadas por



um ginecologista que desconhecia os resultados da VIA. A eficácia do diagnóstico e concordância interobservador foi calculada separadamente para médico e enfermeira usando limiar de  $NIC \geq 2$ .

A VIA realizada pelo médico teve uma sensibilidade e especificidade maior (88,9% [IC 95% = 79,7-98,1] e 69,8% [IC 95% = 65,1-74,5], respectivamente) que a da enfermeira (80,0% [IC 95% = 68,3-97,7] e 54,9% [IC 95% = 49,7-60,0], respectivamente). Os respectivos VPP e VPN para o médico foram de 26,9% e 98,1% e para a enfermeira de 18,1% e 95,7%. As taxas de FP e FN também foram maiores para a enfermeira (45,1% e 20,0%, respectivamente) que para o médico (30,2% e 11,1%, respectivamente).

A concordância dos resultados entre ambos mostrou-se razoavelmente moderada ( $kappa = 0,36$ ).

Contudo, enfermeiros treinados podem ser uma alternativa eficaz de recursos humanos para o rastreamento do câncer cérvico-uterino utilizando a VIA como método de triagem preliminar. Porém, treinamento intensivo e sessões de reforço periódicas são necessários para que se consiga reduzir os resultados falsos positivos e com isso, o custo tanto para o paciente como para o sistema de saúde.

No entanto, há poucos dados disponíveis sobre a diferença no desempenho da VIA entre paramédicos e médicos.

Procedimentos de controle da qualidade para VIA ainda precisam ser melhor padronizados, o que parece ser um difícil desafio. Constante monitorização e re-treinamento freqüente dos profissionais que realizam o teste são necessários para assegurar a consistência do desempenho, além do cuidado que se deve ter com a aplicação do ácido acético sobre o colo uterino para evitar sangramento, o qual interfere com a interpretação dos resultados dos testes (29).

Os procedimentos de controle de qualidade úteis incluem: o uso de ácido acético a 5% preparado diariamente; uso de lâmpada halógena para visualização da cérvix; a utilização de um cronômetro ou de um relógio para assegurar que os profissionais esperem um minuto após a aplicação do ácido acético para que ocorra o seu efeito antes de relatar o resultado do teste; documentação digital da VIA e análise das imagens usando uma câmera digital; re-treinamentos periódicos dos profissionais utilizando duas fotografias do colo uterino (uma com ácido acético e outra sem o mesmo); monitoramento da freqüência de positividade do teste (taxas limites aceitáveis de 7- 15%); monitoramento do VPP para qualquer grau de NIC (cerca de 20%), do VPN para lesões de NIC 2 - 3 (cerca de 10%) e monitorização da concordância interobservador (superior a 70%,  $kappa > 0,40$ ) (84).

Estudo conduzido no distrito Dindigul, Índia, durante 7 anos (2000-2007) avaliou o efeito do rastreamento utilizando VIA (a 4%) sobre a taxa de incidência e mortalidade por câncer cervical em um cluster de um estudo randomizado controlado no qual as mulheres dos 114 agrupamentos/clusters, 57 foram randomizadas para serem rastreadas pela VIA (1 ciclo) executada por enfermeiras treinadas e 56 para o grupo controle (não rastreadas pela VIA) que receberam informações, orientações sobre diagnóstico precoce e tratamento do câncer cervical e também em relação aos serviços de atendimento existentes nos locais para tal (87).

Mulheres com idades entre 30 e 59 anos foram selecionadas para o estudo e àquelas com rastreio positivo submeteram-se à colposcopia, biópsia dirigida e, quando indicado, à crioterapia, todas realizadas pelas enfermeiras durante a consulta de triagem. Aquelas com suspeita colposcópica de lesões pré-cancerosas maiores (ocupando mais de 3 quadrantes, com extensão para canal endocervical ou vagina, JEC não visível) ou suspeitas de câncer invasivo foram encaminhadas para investigações e tratamento adequados.

As medidas de desfecho principais foram a incidência e a mortalidade por câncer cervical.

Das 49.311 mulheres elegíveis para o grupo de intervenção, 31.343 (63,6%) foram rastreadas pela VIA durante 2000-2003. Desse total, 3.088 (9,9%) apresentaram rastreio positivo; 3.052 submetidas à colposcopia e 2.539 biopsiadas. Foram diagnosticadas NIC1 em 1.656 (5,3%) mulheres, NIC 2-3 em 218 (0,7%) e câncer cervical em 67 (0,2%). Das 1.874 mulheres com NIC (1, 2 e 3) no grupo de intervenção, 72% receberam tratamento.

As 30.958 mulheres do grupo controle receberam o atendimento e tratamento padrão nesse mesmo período. Entre essas, foram detectadas e tratadas 24 mulheres com câncer cervical invasor, 44 com NIC1 e 10 com NIC 2-3.

No grupo de intervenção, composto por 274.430 pessoas-ano acumuladas, ocorreram 167 casos de câncer e 83 mortes por câncer do colo uterino em comparação com o grupo controle, composto por 178.781 pessoas-ano, onde houve 158 casos e 92 mortes por câncer cervical durante os 7 anos do estudo.

Então, o grupo de intervenção teve uma redução significativa de 25% na incidência de câncer cervical (RR 0,75 [IC 95% 0,55 - 0,95]) e uma redução também significativa de 35% na mortalidade por esse tipo de câncer (RR 0,65 [IC 95% 0,47 - 0,89]) comparado ao grupo controle.

Portanto, o rastreamento primário com a VIA na presença de um bom treinamento e com controle de qualidade continuados, é um método eficaz para prevenir o câncer cervical em países em desenvolvimento.

### **1.3.3.3 Inspeção visual com ácido acético sob magnificação – VIAM**

A inspeção visual com ácido acético a 3-5% usando ampliação de baixo nível (2 – 4x) ou magnificação – VIAM tem sido proposta como medida simples para melhorar as características da VIA, particularmente a especificidade e diminuição dos resultados falsos negativos (82).

### **1.3.3.4 Performance diagnóstica da VIA e VIAM**

A VIA foi avaliada por vários estudos transversais na China, Índia, Zimbábue, e África do Sul (figura 1), cujos resultados indicaram uma sensibilidade semelhante à da CO para detectar lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau e câncer invasor, mas a especificidade apresentou-se menor (31).

Nesses estudos selecionados entre 1996 a 2002 (figura 1) onde os padrões de referência foram a colposcopia (para os casos negativos) e o resultado histológico das biópsias (para os casos positivos), as médias da sensibilidade e especificidade para detectar lesões de alto grau ou mais severas ( $\geq$  NIC 2) foram 76,5% e 80,2%, respectivamente, quando comparados com os valores desses parâmetros pela CO que foi de 75% (variação de 44,3 - 100%) para a sensibilidade e 90,7% (variação de 87,7 - 94,8%) para a especificidade (31).

Já nos estudos selecionados de 2000 a 2004 (figura 1), nesses mesmos países, a VIA apresentou variação de 67% a 79% para a sensibilidade e de 49% a 86% para a especificidade. As estimativas de sensibilidade e especificidade da VIA estiveram dentro do intervalo de variação relatada para CO (sensibilidade variou de 44 - 78% e especificidade de 91 - 96%) e teste de HPV (sensibilidade variou de 66 - 100% e especificidade de 61 - 94%) (13).

Objetivando avaliar a acurácia da VIA e VIAM (lupa de mão e AviScope com ampliação de 4x) realizados por profissionais de saúde independentes (técnicos e médicos), três estudos transversais envolvendo um total de 18.675 mulheres com idade entre 25-65 anos foram conduzidos em Calcutá e Mumbai, na Índia (82).

<b>Autor (ano), local</b>	<b>n</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
Megevand et al. (1996), África do Sul	2.426	64,5%	97,3%	23,3%	99,5%
Sankaranarayanan et al. (1998), Índia	2.955	90,2%	92,2%	17,0%	99,8%
Sankaranarayanan et al. (1999), Índia	1.268	95,8%	67,9%	15,0%	99,6%
University Of Zimbabwe/Jhpiego (1999), África	2.130	76,7%	67,4%	18,6%	96,3%
Denny et al. (2000), África do Sul	2.922	67,4%	83,3%	10,9%	98,8%
Belinson et al. (2001), China	1.997	70,9%	74,3%	11,1%	97,6%
Denny et al. (2002), África do Sul	2.703	69,8%	79,3%	12,9%	96,3%
Cronje et al. (2003), África do Sul	1.093	79 ,0%	49,0%	-	-
Sankaranarayanan et al.(2004), Índia e África	54.981	79,0%	86,0%	9,4%	99,5%-

**Figura - 8:** Estudos sobre a VIA de 1996-2004.

Fonte: Sankaranarayanan R., 2002 e Sankaranarayanan et al., 2005.

S = sensibilidade; E = especificidade; VPP = valor preditivo positivo;

VPN = valor preditivo negativo.

Todas as mulheres, após executadas VIA e VIAM, foram rastreadas com colposcopia e a biópsia realizada se necessário com base nos achados colposcópicos. Houve cegamento dos profissionais para cada etapa de testes e exames. O padrão de referência foi a histologia para casos biopsiados e a colposcopia para os casos onde não se procedeu a biópsia.

Para a VIA a média da S, E, VPP e VPN na detecção de lesão intraepitelial de alto grau (NIC 2 e NIC 3) foram respectivamente, 60,3% (IC = 95% 53,6-66,7), 86,8% (IC = 95% 86,3-87,3), 5,9% (IC = 95% 5,0-7,0) e 99,4% (IC = 95% 99,2-99,5). Os valores foram de 64,2% (IC = 95% 57,6-70,4), 86,8% (IC = 95% 86,2-87,3), 6,3% (IC = 95% 5,3-7,3) e 99,4% (IC 95% = 99,3-99,6), respectivamente para VIAM.

Concluiu-se então, que o baixo nível de magnificação não melhorou o desempenho da inspeção visual do colo uterino com ácido acético na detecção precoce das lesões precursoras do câncer cervical, ou seja o desempenho diagnóstico da VIA e VIAM foram parecidos.

O dispositivo de mão com ampliação - o AviScope (lupa mono ocular, portátil, capacidade de ampliação de 4 - 4,5 vezes com fonte de luz verde e com bateria que dura em torno de 3-5 horas) foi desenvolvido com o propósito de ser uma alternativa auxiliar e para diminuir os falsos negativos da VIA sendo de baixo custo, portátil de mais fácil locomoção que o colposcópico para locais de poucos recursos dentro de programas de prevenção do câncer cervical (88).

O Programa para Tecnologia Apropriada em Saúde (PATH) e um laboratório de engenharia do setor privado (*Imaging Radiante*, Duvall, WA, EUA) realizaram uma comparação entre as lentes e iluminação do protótipo AviScope e três colposcópios sendo um da Alemanha, um da Índia e outro dos Estados Unidos.

Análises foram realizadas sobre a parte óptica e iluminação dos colposcópios e o protótipo do AviScope e das evidências para a precisão e reprodutibilidade clínica desses métodos visuais utilizados para confirmação histológica de NIC de alto grau e câncer.

O campo visual, a resolução, a profundidade de campo, a qualidade de ampliação, configuração do feixe de iluminação e do espectro de saída do Colposcópico excedeu a do AviScope, apesar da variabilidade entre os colposcópios.

Embora o desempenho do protótipo AviScope ter sido mais baixo em comparação aos colposcópios é possível projetar um dispositivo de ampliação de mão a um preço razoável com melhor desempenho e com lentes e iluminação melhores .

Em San Martin no Peru, das 2.906 mulheres examinadas e rastreadas por obstetritz, 2.393 apresentaram VIA negativa e 358 mulheres com VIA positiva. Essas 358 foram encaminhadas e randomizados em dois grupos para análise e confirmação de lesões cervicais por um médico usando VIA (n = 174) em um grupo e no outro VIAM (n = 184) através de um AviScope <sup>TM</sup>. O padrão de referência para a presença ou ausência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC  $\geq$  1 e NIC  $\geq$  2) foram a colposcopia cujos profissionais foram cegados para os resultados da VIA /VIAM e a histologia das biópsias dirigidas, quando necessário (89).

A VIA e VIAM cujo ponto de corte considerado como doença foi NIC  $\geq$  1, apresentaram respectivamente, sensibilidade de 68% e 77%, especificidade de 62% e 63%, VPP de 22% e 20% e VPN de 92% e 96%.

Quando o limite considerado como doença foi NIC  $\geq$  2 os parâmetros encontrados para a sensibilidade foram de 64% e 90%,

especificidade de 60% e 62%, VPP de 11% e 14% e VPN de 96% e 99% respectivamente, para VIA e VIAM.

Em estudo anterior conduzido nesse mesmo local, dentro do Projeto de Triagem e Atenção Imediata (TATI - Tamizaje Y Tratamiento Inmediato) teve como finalidade confirmar o diagnóstico antes do tratamento com crioterapia empregando, dentre outros testes, a VIA para rastreamento das lesões pré-cancerosas e àquelas que foram positivas, a VIAM com AviScope (90).

Foram analisadas cerca de 5.435 mulheres onde se obteve uma melhora do valor preditivo positivo (6,7% e 12,4% para VIA e VIAM, respectivamente) e da especificidade (76,7% e 91% para VIA e VIAM, respectivamente), utilizando a VIAM em relação à VIA positiva porém, tendo-se que considerar que a triagem com a VIA foi sempre realizada por uma parteira e a VIAM sempre realizada por um médico. Todavia, não ficou claro se a melhoria aparente da precisão (VPP e E) foi devido à magnificação utilizada ou ao grau de instrução e/ou nível de experiência do examinador.

No entanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas o que demonstrou que a VIAM não teve vantagem significativa sobre VIA nesse estudo e também no relatado anteriormente.

Em um amplo hospital terciário de New Delhi - Índia (2011), um estudo transversal prospectivo foi realizado com 408 múltiparas sintomáticas (corrimento vaginal purulento ou sanguinolento, sangramento intermenstrual, sinusorragia e colo uterino alterado ao exame clínico) com idade entre 15-49 anos cujo objetivo foi comparar a acurácia da VIAM e da Colposcopia em detectar as lesões precancerosas do colo uterino e determinar se o primeiro poderia substituir a segundo em locais com baixos recursos, uma vez que ambos envolvem magnificação. A VIAM foi realizada através de um instrumento (lupa) manual portátil com iluminação própria e ampliação de 4 vezes desenvolvido para tal, seguida pelo exame de colposcopia com ampliação de 8-20 vezes (91).

As mulheres com rastreamento positivo (VIAM e/ou Colposcopia positivos) foram submetidas à biópsia guiada e à curetagem endocervical no caso de colposcopia insatisfatória quando necessárias. O exame histopatológico foi considerado como padrão ouro entre os dois métodos.

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia para detectar lesões de alto grau ( $\geq$ NIC 2) da VIAM foram de 95%, 78%, 19%, 99% e 79%, e da Colposcopia

86%, 79%, 18%, 99% e 79%. Para detecção de todos os casos de neoplasia intra-epitelial cervical ( $\geq$ NIC1) os valores dos parâmetros acima foram de 93%, 83%, 40%, 99% e 84%, para VIAM e de 84%, 83%, 38%, 97%, e 83% para colposcopia. A VIAM teve menores taxas de falsos negativos e equivalentes taxas de falsos positivos que a colposcopia em ambos os pontos de corte ( $\geq$ NIC 2 e  $\geq$ NIC 1).

Conforme os autores, a VIAM pode vir a ser uma alternativa útil, segura e eficaz no rastreamento do câncer cervical podendo substituir a colposcopia em locais com baixos recursos e onde a mesma não estiver disponível, uma vez que tem melhor sensibilidade, e especificidade equivalente para a detecção de lesões de alto grau, embora estudos multicêntricos em população de rastreamento são necessários para validar os resultados desse estudo.

Na mesma população de mulheres sintomáticas (n =408), multíparas e com faixa etária reprodutiva desse hospital realizou-se outro estudo transversal com a finalidade de avaliar e comparar a performance da CO, VIA e VIAM, aplicados sequencialmente, e verificar a melhor estratégia para o rastreamento em contextos com poucos recursos. As mulheres com um resultado positivo em um ou mais testes foram submetidas à biópsia colposcopicamente dirigida e à curetagem endocervical quando necessário. Os resultados histológicos foram considerados o padrão ouro de comparação dos três métodos (92).

Um total de 113 casos apresentou resultado positivo em um/todos os métodos. A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN na detecção de lesões de alto grau ( $\text{NIC} \geq 2$ ) para CO foram de 24%, 98%, 42%, 96%, para VIA de 95%, 78%, 19%, 99% e para VIAM foram de 95%, 78%, 19%, 99%, respectivamente. A acurácia da CO foi de 94%, da VIA e VIAM foi de 79%.

Verificou-se, então, que a CO apresentou uma sensibilidade muito baixa mas, uma especificidade e acurácia altas, enquanto que ambos os testes de inspeção visual tiveram desempenho igual com uma alta sensibilidade, especificidade e acurácia razoáveis, porém, menores que a da CO.

Além de serem mais baratos, os métodos alternativos de rastreio como VIA / VIAM podem ser uma alternativa valiosa em relação à CO para o rastreamento do câncer e lesões precursoras cervicais em locais de poucos recursos. A inspeção visual usando dispositivos de ampliação (VIAM) pode ser benéfica sobre VIA nos casos onde essa for duvidosa pois, o desempenho foi o mesmo.

Contudo, esses dois estudos avaliaram mulheres sintomáticas que têm maior chance de apresentar lesões precursoras, diferentemente de mulheres assintomáticas e de uma população de rastreamento que indicam o verdadeiro cenário das NIC e da performance dos testes (91,92).

No Brasil, em 2005, uma tese de doutorado da UNICAMP foi conduzida para avaliar o desempenho da VIA e da CO na detecção de lesões precursoras do carcinoma do colo uterino que incluiu 2.782 mulheres atendidas nas unidades básicas de saúde de Cruzeiro do Sul e municípios vizinhos, estado do Acre entre 2003 a 2004 (93).

Aquelas com pelo menos um teste positivo, os quais foram executados por 5 enfermeiras e 1 técnica de enfermagem treinadas foram convocadas para colposcopia e diante da presença de lesão, submetidas à biópsia excisional ou excisão alargada da zona de transformação ou conização realizadas por um ginecologista e utilizando-se equipamento de cirurgia de alta frequência (CAF). A opção para cada procedimento dependeu da extensão da lesão sendo considerado como padrão de referência para osa histologia das peças.

De acordo com o diagnóstico histológico, as prevalências de NIC 1, NIC 2, NIC 3, carcinoma escamoso invasor, adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasor foram, respectivamente de 0,5%, 0,6%, 2,2%, 0,5%, 0,1%, 0,1%.

A CO foi positiva em 6,5% das mulheres e a inspeção visual em 19,8%.

Quando exame histológico foi  $NIC \geq 1$  a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da CO (ponto de corte ASCUS ou pior) foram, respectivamente, 83,7% (IC 95% = 76,5-90,8), 97,0% (IC 95% = 96,4-97,7), 55,8% e 99,2% e da VIA foram de 58,3% (IC 95% = 52,5-67,6), 81,8% (IC 95% = 80,0-82,9), 11,5% e 98,0%.

Já para  $NIC \geq 2$  os parâmetros da CO foram 87,9 (IC 95% = 80,1-94,6) e 96,7 (IC 95% = 96,2-97,6) 51,3% e 99,5%, respectivamente e para VIA foram 55,3% (IC 95% = 49,2-65,4), 81,5 (IC 95% = 80,0-82,9) e 9,5% e 98,1%.

Concluiu-se que o desempenho da CO foi melhor do que a VIA tanto para  $NIC \geq 1$  quanto  $NIC \geq 2$ . Contudo, a inspeção visual mostrou que pode detectar lesões precursoras do carcinoma do colo uterino, clinicamente significantes tornando-a uma alternativa a ser considerada em regiões onde não há condições para o rastreamento do câncer do colo uterino através da CO como em Cruzeiro do Sul e arredores .

Sabe-se que a CO e a VIA são exames que envolvem a subjetividade e, mesmo existindo critérios definidos para achados



positivos para VIA, a possibilidade de uma decisão objetiva por parte do examinador pode ser difícil, principalmente em casos de testes duvidosos.

Uma revisão sistemática realizada em 2010 utilizando artigos publicados no banco de dados do Ovid (Medline) de janeiro de 1996 a fevereiro de 2007 teve como objetivo verificar as características de desempenho da VIA e/ou VIAM no rastreamento do câncer cérvico-uterino e de suas lesões precursoras (94).

Do total de 20 artigos encontrados, somente em língua inglesa, 11 estudos foram relevantes e elegíveis para a revisão.

A histologia ou combinação de colposcopia/histologia com confirmação histológica do material obtido por biópsia colpo-dirigida, excisão, ou por curetagem endocervical foram utilizados como padrão ouro. O limiar considerado como doença histológica para o resultado positivo dos testes de triagem foi  $NIC \geq 2$ .

Utilizando o modelo de efeito aleatório devido à heterogeneidade entre a maioria dos estudos, as estimativas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da VIA ou VIAM foram 71,8%, 79,4%, 16,7% e 99,0%, respectivamente. Quando comparados VIA e VIAM separadamente, os parâmetros diagnósticos (S, E, VPP, VPN) foram 74,8%, 77,2% (IC 95% = 73,9-80,6), 18,5%, e 98,8% para VIA e 65,8%, 85,0% (IC 95% = 82,4-87,6), 11,3% e 99,1% para VIAM, a qual foi mais especificamente significativa.

Concluiu-se que a VIA – VIAM podem ser incorporadas ao programa de rastreamento do câncer cervical em países com baixos recursos, uma vez que demonstrou ser mais sensível do que a CO, além de apresentar alto valor preditivo negativo sendo este, suficientemente elevado para garantir o rastreamento de mulheres negativas e com NIC1.

Uma meta-análise realizada recentemente teve como objetivo fornecer uma estimativa atualizada sobre a acurácia da VIA na detecção das lesões precancerosas e cancerosas do colo uterino. Realizou-se uma busca sistemática de artigos no PubMed até abril de 2010 sendo que dos 77 estudos sobre o rastreio do câncer cervical por VIA ou VIAM, originalmente selecionados, 26 foram incluídos na análise principal (Categoria A) e mais 31 foram distribuídos entre 5 outras análises (Categorias B a F) (28).

Na Categoria A, os artigos correspondiam a estudos originais sobre a acurácia da VIA cujo padrão ouro confirmatório tinha sido apenas a histologia ou colposcopia seguida ou não por

biópsia/histologia. A VIA foi realizada em mulheres assintomáticas onde todas se submeteram ao padrão ouro confirmatório e cujo ponto de corte considerado como doença foi a neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 ( $\geq$  NIC 2), apresentando uma sensibilidade de 80% (variação de 79% - 82%), especificidade de 92% (variação de 91% -92%), o VPP foi de 10% (variação de 9% -10%) e o VPN de 99% (não demonstrado) .

Nas Categorias B e D os estudos sobre a VIA foram realizados em mulheres assintomáticas cujo ponto de corte considerado como doença foi  $\geq$  NIC 2, e na “B” o padrão ouro foi aplicado em toda a VIA (+) e em uma amostra aleatório (10-30%) de VIA (-) e na “D” o padrão ouro aplicado apenas na VIA (+). Essas categorias apresentaram resultados semelhantes com uma sensibilidade em torno de 67%, especificidade de 92% e VPP 8% .

Na Categoria C a VIA foi realizada em mulheres sintomáticas onde todas se submeteram ao padrão ouro e cujo ponto de corte considerado como doença foi  $\geq$  NIC 2 a sensibilidade manteve-se em 83%, especificidade em 81%, e VPP em 22%.

Na categoria E, quando o limiar de doença foi NIC 3, a VIA realizada em mulheres assintomáticas e o padrão ouro aplicado apenas na VIA (+), a sensibilidade foi de 59% mas, a especificidade 86% e VPP de aproximadamente 8%.

Finalmente, na Categoria F a meta-análise da VIAM envolveu 5 estudos sendo considerado como limite de doença  $\geq$  NIC 2 onde a sensibilidade, especificidade, e VPP foram de 71%, 86% e 7%, respectivamente. Portanto, estes resultados mostraram que a VIAM parece ser menos precisa do que a VIA, especialmente quanto à sensibilidade.

A região de estudo, a capacidade de diferentes classes de profissionais que realizaram o rastreamento (médicos, enfermeiras, técnicos de enfermagem) ou o tamanho da população do estudo não modificou a acurácia da VIA.

Esse estudo levou à conclusão de que o rastreamento das lesões cervicais pré-cancerosas e cancerosas utilizando a VIA é uma alternativa simples, de baixo custo, eficiente e segura onde o resultado está imediatamente disponível permitindo o encaminhamento imediato para testes de confirmação (colposcopia/ histologia). Além disso, requer um baixo nível de infra-estrutura podendo substituir o teste de CO em áreas com poucos recursos.

Entretanto, nessa meta-análise faltou informações importantes dos estudos como: o desempenho da colposcopia, o nível de cegamento do colposcopista aos resultados da VIA que não foi indicado em metade

dos estudos na Categoria A, informações sobre o tempo de experiência e qualificações dos profissionais que executaram os testes de rastreamento; informações sobre o tamanho da população de estudo e informações sobre o risco de infecção por uma DST das mulheres rastreados.

### **1.3.3.5 Inspeção visual com Lugol – VILI**

#### **1.3.3.5.1 Execução, interpretação, limitações e treinamento**

Semelhante ao teste de Schiller da década de 1930, o qual foi abandonado após introdução da CO (13), a inspeção visual com lugol (VILI) consiste na embrocção do colo uterino e da vagina com solução de Lugol e Gram modificada na seguinte proporção: iodo metalóide 2g, iodeto de potássio 4g e água fervida (ou filtrada) 100ml, diferindo um pouco em relação à interpretação do resultado (22,27).

Ocorre então, uma reação macro-histoquímica entre a solução de lugol, geralmente usada na concentração de 1 a 3%, e o glicogênio existente no citoplasma das células das camadas superficiais e intermediárias do epitélio escamoso da ectocérvice e vagina, as quais têm a propriedade de impregnarem-se pelo iodo contido na solução onde a coloração pode ser observada ao “olho nu” com auxílio de um foco de luz halógena, logo após sua aplicação (10,22,27).

A VILI é sempre realizada após a VIA pois, a impregnação e coloração da cérvice pelo Lugol, geralmente permanece por 30 a 60 minutos, algumas vezes por várias horas (33,81,84).

O teste é considerado negativo quando o epitélio escamoso do colo uterino normal adquirir cor amarronzada (“marrom mogno ou ameixa”) ou quase preta estando a JEC visível ou não. Áreas pouco amareladas decorrentes da captação parcial do iodo, difusas, mal definidas com margens angulares ou digitiformes, assemelhando-se a áreas geográficas presentes na zona de transformação ou distantes da JEC ou do OEC também são consideradas como teste negativo (10,22,24,27,30).

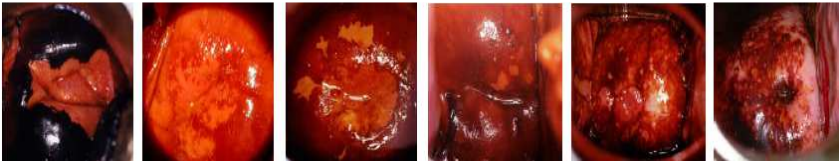
A intensidade da coloração adquirida pela cérvice na VILI normal ou negativa pode ser variável em função da quantidade de glicogênio existente no epitélio como, por exemplo, as mulheres na pós-menopausa onde o déficit estrogênico e a perda das camadas superficial e intermediária do epitélio pavimentoso com o passar do tempo, determinam um menor nível de glicogênio levando a uma captação mais

tênue do lugol. Nessas situações é comum a utilização do termo "iodo claro", o qual deve ser interpretado pelo observador como VILI negativa (22,24,27,30).

Em áreas de células não diferenciadas, imaturas ou atípicas, não ocorre tal reação e conseqüentemente, não mantêm a coloração inicial observada gerando um nítido contraste ao assumirem coloração amarelo “mostarda ou açafrão” com bordas bem marcadas, delimitadas pelo epitélio de cor marrom escuro em áreas próximas da JEC (se esta for visível) ou do OEC e também quando de lesões úlcero-proliferativas que se tornam amareladas após a aplicação da solução de Lugol. Nesses casos, o teste é considerado como positivo por apresentar áreas desprovidas de iodo (10,22,24,27,30).

Ao redor do orifício externo cervical quando da reação com o lugol, o epitélio glandular (ou colunar) apresenta tonalidade alaranjada e bordas menos precisas, pois as células apresentam pouca quantidade de glicogênio. Portanto, a VILI não é patognomônica de áreas com atipias celulares pré-cancerosas ou câncer, apenas correlaciona áreas não impregnadas pelo iodo que devem ser checadas pela colposcopia por serem suspeitas de alguma anormalidade (22,24,27).

## VILI NEGATIVA



Epitélio escamoso negro e coloração alaranjada do ep. colunar

Áreas amareladas, irregulares, dispersas indicando inflamação ou metaplasia escamosa imatura

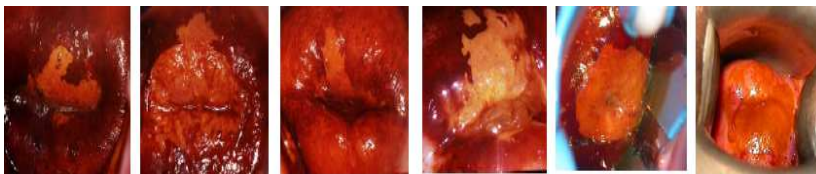
Áreas amarelas satélites longe da JEC e OEC

Áreas amarelas parecidas com “pimenta” devido à inflamação fora da JEC ou OEC

Manchas amarelas tipo “pimenta” dispersas por todo colo devido à inflamação à Pólipo iodo negativo

Áreas amarelas dispersas parecidas com pele de leopardo

## VILI POSITIVA



Áreas amarelas bem definidas tocando a JEC ou OEC em lábio superior

Ao redor do OEC, áreas amarelas amplas estendendo-se para dentro do canal

**Figura 9** – Resultados da VILI.

Fonte: IARC, 2005.

Um fenômeno semelhante com diminuição do glicogênio citoplasmático celular ocorre nos processos inflamatórios do colo uterino, dependendo da intensidade do mesmo, na zona de epiteliação imatura, na erosão e pseudoerosão, cisto de Naboth, endometriose, ulceração, necrose, colpites intensas e quando da presença de sangue, os quais podem gerar uma VILI falso positiva (81).

Os princípios para formação e treinamento dos profissionais de saúde para VILI são semelhantes àqueles realizados para VIA (81).

A VILI tem sido avaliada por vários estudos desde meados da década de 1990, mas, com menor ênfase que a VIA onde os profissionais que efetuaram a VILI nesses estudos utilizaram tanto manual escrito quanto um Atlas com fotografias mostrando os padrões de coloração do colo uterino normal, do ectrópio, de pólipos, doenças inflamatórias, metaplasia escamosa e das condições préneoplásicas e neoplásicas (81)

No geral, todos os testes de rastreamento, particularmente os testes visuais detectam predominantemente lesões do epitélio escamoso e apresentam valor limitado na detecção de lesões precursoras glandulares, decorrentes das dificuldades na amostragem e visualização do canal endocervical e da menor experiência do examinador em reconhecer o Adenocarcinoma (13,81).

Portanto, a VILI não é recomendada como um teste de inspeção visual independente sendo útil como um teste adjuvante à VIA, especialmente quando essa apresenta resultados duvidosos e em mulheres na menopausa. O uso concomitante de ambas, VIA e VILI vem se tornando conveniente e aconselhável quando as mulheres procuram, individualmente, serviços de rastreamento e diagnóstico

precoce contra o câncer cervical principalmente, em locais com baixos recursos (84,95,96).

### **1.3.3.6 Inspeção visual com Lugol sob magnificação – VILIM**

A inspeção visual com solução de Lugol usando ampliação de baixo nível (2 – 4x) ou magnificação – VILIM está sendo proposta como medida simples para melhorar as características da VILI, particularmente a especificidade e diminuição dos resultados falsos positivos.

Não foram encontrados artigos que avaliaram esse método na literatura.

### **1.3.3.7 Estudos envolvendo a VILI com os demais testes de rastreamento**

O câncer cervical é o principal tipo de câncer entre as mulheres da região do sub-Saharan na África, Índia e outros países subdesenvolvidos do mundo e portanto, a avaliação do desempenho de métodos de detecção precoce eficazes, viáveis e acessíveis e de tratamento é uma prioridade em se tratando de saúde pública (54).

Nesse sentido, cinco métodos de rastreamento (VIA, VILI, VIAM, CO convencional e o teste para HPV de alto risco - HC II), foram avaliados em 11 estudos na Índia e na África (54).

Cerca de 58.000 mulheres, com idades entre 25-64 anos foram testadas com 2 - 5 desses testes e a verificação pela colposcopia e interpretação histológica das biópsias, quando indicadas, foi realizada em todas as mulheres, independentemente dos resultados dos testes de rastreio para evitar viés de diagnóstico.

Todos os testes de rastreamento foram aplicados de forma independente por diferentes examinadores que foram cegados em relação aos resultados dos outros testes.

O resultado considerado foi a presença ou ausência de NIC de diferentes graus (1, 2 e 3) ou câncer cervical onde a colposcopia negativa foi aceita como o resultado verdadeiro negativo e como verdadeiro positivo a presença de NIC ou câncer na histologia das biópsias.

A VIA apresentou um *pool* de sensibilidade de 79% (IC 95% = 73,0-85,0%) e 83% (IC95% = 77,0-89,0), e especificidade de 85% (IC 95% = 81,0-89,0) e 84% (IC 95% = 80,0-88,0) para o  $NIC \geq 2$  e  $NIC \geq 3$ , respectivamente.

Já a VIAM apresentou sensibilidade de 67% (IC 95% = 61,0–72,0) e de 68% (IC 95% = 62,0–75,0) para  $NIC \geq 2$  e  $NIC \geq 3$  respectivamente, enquanto a especificidade foi de 86% (IC 95% = 82,0–90,0) para os dois pontos de corte, mostrando portanto, sensibilidade menor e especificidade semelhante à VIA.

A VILI foi em média 10% mais sensível (91,2% [IC95% = 87,8–94,6] e 93,8% [IC 95% = 90,6–97,1]) que a VIA mas, com igual especificidade (84,5% [IC 95% = 81,3–87,8] e 83,8% [IC 95% = 80,5–87,1]) para  $NIC \geq 2$  e  $NIC \geq 3$ .

O *pool* do VPP entre a VIA (11,6% [IC 95% = 8,1–15,1]) e a VILI (12,9% [IC 95% = 8,0–17,9]) não foi estatisticamente significativo. Já o VPN da VILI (99,8% [IC 95% = 99,7–99,9]) foi significativamente maior que o da VIA (99,4% [IC 95% = 99,2–99,6]).

Em comparação aos TIV, a CO apresentou sensibilidade mais baixa (57% [IC 95% = 38,0–76,0] para  $NIC \geq 2$  e 63% [IC 95% = 37,0–88,0] para  $NIC \geq 3$ ), mesmo ao menor ponto de corte (ASCUS) porém, a especificidade foi bastante elevada (93% [IC95% = 89,0–97,0] para  $NIC \geq 2$  e  $NIC \geq 3$ ).

A HC II mostrou uma sensibilidade para  $NIC \geq 2$  de 62% (IC 95% 56,0–68,0) e de 68% (IC 95% = 62,0–75,0) para  $NIC \geq 3$  e sua especificidade foi alta para os respectivos pontos de corte (94% [IC 95% 92,0–95,0]).

O *pool* de sensibilidade em relação a todos os testes aumentou consideravelmente, conforme o aumento da severidade do resultado (diferença > 22% na sensibilidade entre NIC 1 e câncer), enquanto a especificidade diminuiu pouco (diferença  $\leq$  3% na especificidade entre NIC 1 e câncer).

Varição estatisticamente significativa de heterogeneidade interestudos ( $p < 0,01$ ) foi observada na precisão dos métodos de inspeção visual. A precisão dos TIV e da CO melhorou ao longo do tempo, enquanto que o desempenho de HC II foi constante.

Os resultados dos TIV e colposcopia estiveram altamente correlacionados (Coeficiente de Correlação de *Spearman*  $p > 0,60$ ) mas, se sabe que ela não é um padrão de referência perfeito.

Um achado importante foi a sensibilidade consistentemente mais elevada da VILI porém, com especificidade igual em relação à VIA. No entanto, os autores recomendaram precaução na interpretação das medidas de precisão observadas, uma vez que certo grau de erro de classificação no padrão ouro não pode ser excluído.

Além da boa correlação entre os TIV e a colposcopia, certo grau de sobre-diagnóstico aparente de  $NIC \geq 2$  pelos patologistas do

estudo pode ter acontecido, fazendo com que a sensibilidade e a especificidade da VIA e VILI tenham sido superestimadas. A verificação de erro no padrão ouro também poderia explicar a surpreendente baixa sensibilidade da HC II, a qual é referida por outros estudos em torno de 80-90%.

A baixa sensibilidade da CO nesse estudo, vem acrescentar ainda mais aos resultados inconsistentes desse teste observados em cenários com poucos recursos em que a sua repetição como recomendado pelos protocolos, é difícil devido a problemas logísticos.

Em Luanda, Angola durante o período de 2002 a 2006 realizou-se um estudo transversal, afim de verificar a viabilidade do rastreio e tratamento do câncer cervical e suas lesões precursoras utilizando a VIA e a VILI (97).

Todas as 8.851 mulheres rastreadas por enfermeiras treinadas para VIA (1ª observador) e VILI (2ª observador) foram submetidas à colposcopia e biópsia dirigida, quando necessária, realizadas por médicos (3º observador) também treinados conforme manual do IARC e todos cegados para os resultados dos testes. O status final da doença (NIC 2-3) foi baseado nos resultados da histopatologia ou colposcopia.

A VIA apresentou resultado positivo em 6,6% e VILI em 32,0% das mulheres sendo que as taxas de positividade da VILI foram significativamente maiores do que as da VIA para todos os grupos etários (25–34 anos, 35–44 anos e 45–59 anos). As taxas mais altas de positividade da VILI foram observadas em mulheres mais jovens. Já para VIA, o aumento foi observado a partir da faixa etária entre 45 -59 anos.

Dos 75 casos de NIC 2-3, ambos os testes detectaram 53 (70,7%) casos e 9 (12,0%) foram perdidos, sendo que a VIA isoladamente, perdeu 13 (17,3%) casos, os quais foram detectados pela VILI. Nenhum dos casos de NIC 2-3 detectados pela VIA foi perdido pela VILI.

Do total, 75 mulheres (0,85%) foram diagnosticadas com NIC 2-3 e 57 (0,64%) com câncer invasor. Cerca de 90% das mulheres detectadas com NIC (n = 374) recebeu tratamento e dessas, 25% no mesmo dia da triagem e 50% ao longo de 12 semanas.

A VIA apresentou uma sensibilidade e especificidade de 70,7% (IC 95% = 59,0-80,6%) e 94,5% (IC 95% = 94,0-95,0), respectivamente, e de 88,0% (IC 95% = 78,4-94,4) e 68,9% (IC 95% = 67,9-69,9) para VILI. Enquanto, os VPP e VPN da VIA foram de 10,0% (IC 95% = 7,6-12,9) e 99,7% e da VILI 2,4 % (IC 95% = 1,8–3,0) e 99,9%, respectivamente.



Portanto, foi viável o rastreamento e tratamento das mulheres com NIC utilizando ambos os testes visuais em Angola.

A VILI apresentou-se mais sensível e menos específica do que a VIA, implicando a subjetividade na interpretação dos resultados e menor reprodutibilidade dos testes visuais, variações nos métodos de treinamento, deficiência no controle de qualidade e monitoramento do desempenho dos testes; diferentes habilidades e experiência dos profissionais que executaram os testes; diferentes critérios e habilidades para o diagnóstico histopatológico de NIC.

Considerando que as taxas de positividade da VIA foram relativamente constantes durante o período de estudo, as taxas de positividade da VILI aumentaram, significativamente, passando de 8% no início, para 59% no final do estudo, mostrando que, os profissionais que executaram o teste não obtiveram, apesar do treinamento, habilidade de distinguir claramente, as colorações amarelo mostardas ou açafraão dos epitélios da cérvice uterina após aplicação do Lugol, reforçando a necessidade de re-treinamento, supervisão e monitoramento contínuos.

Devido ao alto VPN observado de ambos os testes, esse estudo também defende que a abordagem em uma única consulta envolvendo rastreio com VIA / VILI, triagem colposcópica com biópsia dirigida (se necessária) para mulheres com rastreamento positivo, principalmente, para reduzir tratamento excessivo ou supertratamento, e tratamento das lesões na mesma ocasião é possível, aceitável pelas mulheres, e também seguro.

Para avaliar a viabilidade e a eficácia da VILI na detecção das lesões precursoras (NIC 2-3) e câncer de colo do útero, um estudo realizado no Egito em 2008, incluiu 1.012 mulheres do ambulatório de ginecologia da Universidade Ain Shams, no Cairo, as quais foram submetidas à CO (ponto de corte em HSIL), VIA e depois VILI. Os resultados anormais nos testes foram encaminhados para colposcopia e histologia da biópsia quando necessária, ambas consideradas o padrão ouro para os casos negativos e positivos, respectivamente (98).

Os parâmetros de eficácia dos testes, particularmente a S, E, VPP e VPN da VILI foram 97,7%, 94,8%, 46,2% e 99,9%, respectivamente. Para a CO, os parâmetros foram 22,7%, 97,6%, 41,7% e 96,6%, e para VIA foram de 90,9%, 94,6%, 43,5% e 99,6%, respectivamente. Portanto, a VILI é viável e de fácil execução com sensibilidade superior à CO e VIA na detecção de NIC de alto grau e câncer podendo ser usada como uma ferramenta eficiente de rastreio primário em cenários de baixos recursos.

Um projeto multinacional chamado “*Screening Technologies to Advance Rapid Testing*” (START) cujo objetivo é avaliar testes bioquímicos que sejam simples, rápidos e precisos, seguros, acessíveis e baratos para que possam ser usados em programas de rastreamento do câncer cervical em regiões de baixa renda vem sendo realizado na zona rural da Índia e China desde 2006 (99).

Estudo publicado em 2012 utilizou os dados de 5.519 mulheres do distrito de Solapur na Índia, que fizeram parte do START para verificar o desempenho da VIA, VILI e CO na detecção de NIC de alto grau ( $NIC \geq 2$ ). Todas as mulheres participantes do estudo foram rastreadas seqüencialmente com a CO, VIA e VILI por profissionais independentes e investigadas por colposcopia e biópsia quando necessário. Utilizou-se de cegamento de todos os profissionais para os resultados dos testes de rastreio e imuno-histoquímica para antígeno p16 do HPV foi realizada em todas as lâminas das biópsias cervicais (99).

A VIA, VILI e CO (pontos de corte: atipias de significado indeterminado em células escamosas ou glandulares – ASCUS e AGUS) foram positivas em 16,9%, 15,6% e 6,1% das mulheres, respectivamente, e 90% dos casos de NIC3 e 43% dos de NIC2 foram positivos para expressão (imuno-histoquímica) da “p16” do HPV de alto risco indicando uma alta validade do diagnóstico histológico.

VIA e VILI estiveram associados com maior taxa de detecção de NIC 1 em comparação com a CO, por outro lado, a detecção de NIC 2 e NIC 3 foram semelhantes para todos os três testes.

A sensibilidade da VIA, VILI e CO para detectar NIC de alto grau foram de 64,5%, 64,5% e 67,7%, respectivamente, e apresentaram especificidade de 84,2%, 85,5% e 95,4%. O VPP foi de 8,6% para VIA, 9,3% para VILI e 25,5% para CO. Já o VPN para os três testes foi em torno de 99%. Todos os três testes apresentaram sensibilidade semelhante (VIA vs. VILI  $p=1,0$ ; VIA vs CO  $p=0,591$ ; VILI versus CO  $p=0,591$ ), mas a CO teve especificidade e VPP, significativamente maiores do que os testes visuais ( $p<0,001$ ). Ambos os testes, VIA e VILI tiveram características semelhantes na detecção de NIC de alto grau.

Considerando que a ampla publicidade em torno das vacinas contra o HPV tem ocasionado uma sensação de que os programas de vacinação contra o HPV estarão em breve amplamente disponíveis, tanto nos países desenvolvidos como nos subdesenvolvidos, a introdução da triagem com os testes de inspeção visual em contextos

programáticos (onde a triagem para HPV não é viável) como alternativa para CO tem recebido menor atenção.

Contudo, a disponibilidade imediata dos resultados dos testes visuais permite o diagnóstico e/ou tratamento serem realizados ao mesmo tempo reduzindo, potencialmente, a perda de seguimento das mulheres que devem retornar após uma CO positiva.

Melhor organização dos serviços de rastreamento, assim como, uma melhor cobertura pelos mesmos, através da triagem com testes visuais em países com poucos recursos pode facilitar a construção gradual de infra-estrutura dos programas permitindo no futuro, a eventual introdução de técnica que vem se mostrando mais sensível, altamente objetiva e reprodutível como o teste rápido para HPV.

A China não tem um programa nacional estabelecido para prevenção do câncer cervical e os métodos de rastreamento são deficientes, especialmente nas áreas rurais. Então, com objetivo de avaliar os efeitos da VIA e VILI utilizados para rastreamento das lesões precancerosas e câncer cervical na zona rural foi realizado um grande estudo de base populacional com mulheres de 30 – 49 anos da província de Shangxi durante período de três anos (100).

A VIA e VILI foram os métodos de rastreamento primários sendo executados por ginecologistas capacitados. A colposcopia foi realizada nas pacientes com resultado positivo na VIA e/ou VILI, e biópsia dirigida quando necessária, para obter o diagnóstico histológico (padrão ouro) o qual foi laudado por patologistas experientes de hospitais da província.

As mulheres com resultados negativos da VIA, VILI e colposcopia foram submetidas aos mesmos procedimentos de triagem nos anos seguintes. As mulheres com NIC 1 por ser considerada uma lesão reversível foram acompanhadas anualmente e o tratamento foi indicado conforme resultado do seguimento. Já aNIC 2, NIC 3 e o câncer cervical foram tratados e acompanhados conforme as estratégias padronizadas mundialmente.

No total 7.145 mulheres foram rastreadas e 4,76% foram submetidas à colposcopia nos três anos. As taxas de seguimento no segundo e terceiro anos foram de 84,33% (5959/7066) e de 54,64% (688/1259), respectivamente.

A taxa acumulativa de detecção de NIC 2, NIC 3 e câncer cervical foram 0,81%, (58 / 7145), 0,75% (53 / 7145) e 0,17% (12 / 7145), consecutivamente. Uma Taxa de 53,45% (31 / 58) de NIC 2, 68,81% (37 / 53) de NIC 3 e quase todos os casos de câncer (11 / 12) foram encontrados durante o primeiro ciclo de rastreamento, exceto por

um caso de câncer em estágio inicial (Ia) e um de NIC 2 que foram detectados no terceiro ciclo do rastreamento nessa mesma população.

A combinação da VIA e VILI pode ser um método alternativo e eficaz no rastreamento das lesões de alto grau e câncer do colo uterino entre mulheres de 30 – 59 anos de áreas rurais na China, uma vez que é uma técnica de baixo custo, de fácil treinamento, aprendizado e execução pelos profissionais de saúde locais, não necessitando de nenhum equipamento, além do resultado ser obtido imediatamente sendo, portanto, adequado para o rastreamento de vastas regiões que apresentam uma elevada incidência de câncer cervical.

Consequentemente, um ciclo de rastreamento utilizando os dois testes pôde detectar mais da metade das NIC 2, dois terços das NIC 3 e quase todos os casos de câncer cervical na população, além do que a taxa de detecção de NIC 2 e 3 pode ser aumentada através da aplicação de dois ciclos consecutivos desse tipo de rastreamento.

Em Dar es Salaam, na Tanzânia para avaliar a viabilidade e desempenho da VIA e da VILI no rastreamento e detecção das NIC de alto grau e do câncer da cérvix uterina realizou-se um estudo transversal com 10.378 mulheres com idade entre 25-59 anos conduzido de dezembro de 2002 a agosto de 2007 (101).

Todas as participantes responderam a um questionário sócio demográfico e foram submetidas primeiramente à VIA pela 1ª enfermeira, seguida da VILI pela 2ª enfermeira e depois à colposcopia e biópsias quando indicadas, realizadas por médicos, cuja análise histológica foi o padrão ouro. Os profissionais envolvidos foram cegados para os resultados de todos os testes.

O tratamento imediato com crioterapia (CRIO) foi realizado no momento do rastreamento, logo após a biópsia, nos casos onde a lesão (vista colposcopicamente) envolvia menos de 75% da zona de transformação, não envolvia a endocérvice ou vagina, e quando não havia evidência clínica de câncer invasivo. As mulheres que apresentaram lesões que envolviam mais de 75% da zona de transformação foram tratadas com CAF ou por conização a bisturi (clássica). As mulheres com sinais clínicos sugestivos de câncer invasor foram encaminhadas para posterior diagnóstico e tratamento com radioterapia e/ou cirurgia.

As taxas de positividade encontradas foram de 3,8% para VIA e 4,8% para VILI onde se verificou que a porcentagem de testes positivos foi diminuindo gradualmente apenas após os períodos de treino e treinamentos.

A NIC 1 foi diagnosticada em 41 mulheres, NIC 2-3 em 33 mulheres e câncer invasor em 200 mulheres. A taxa de detecção de câncer invasor foi de 0,7% nas mulheres com idade entre 25-34 anos, 1,7% na faixa etária de 35-44 anos e 3,9% entre os 45-59 anos.

Dois terços das mulheres detectadas com NIC 2-3 e 96% daquelas com câncer invasor foram tratadas.

A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para a detecção de NIC 2-3 foram de 60,6% (IC 95% - 42,1-77,1), 98,2% (IC 95% - 97,9-98,4), 9,7% (IC 95% - 6,03-14,6) e 99,9% (IC 95% - 99,0-100) respectivamente, para VIA, e 93,9% (IC 95% -79,8-99,3), 97,3% (IC 95% - 97,0-97,6), 10,3% (IC 95% - 7,1-14,7) e 100% (IC 95% - 99,0-100) respectivamente, para VILI.

Ambos os testes de triagem visuais são úteis e precisos, especialmente em cenários de baixa renda. No entanto, a padronização dos resultados ou avaliação/interpretação das técnicas de inspeção visual, formação contínua, supervisão e medidas de controle de qualidade são importantes para o sucesso dos programas de rastreamento com testes de inspeção visual.

#### **1.3.3.8 Desempenho das combinações entre os testes de rastreamento**

Estudo conduzido com um total final de 2.073 mulheres de clínicas peri-urbanas em Harare, Zimbábue, comparou o desempenho da VIA e da CO aplicadas de forma seqüencial com o teste para DNA HPV (captura híbrida tipo 2 -HC II) como uma opção de rastreamento das lesões precursoras da cérvix uterina para cenários com baixos recursos. As mulheres foram rastreadas pelos três testes por enfermeiras obstetritz e submetidas à colposcopia e biópsia, quando indicada, que serviu como padrão de referência para definir as verdadeiras doentes ( $NIC \geq 2$ ) (102).

Na combinação de testes em série envolvendo a VIA seguida pelo teste para HPV, a sensibilidade e especificidade foram 63,6% e 81,9% em comparação com 43,3% e 91%, respectivamente, para a CO seguida pelo teste HPV. A sensibilidade individual da VIA, CO e do teste para HPV foi de 77%, 44% e 80%, respectivamente, enquanto a especificidade foi de 64%, 91% e 61%. Os VPP e VPN para cada teste foram de 18,6%, 33,3%, 18,1% e de 96,3%, 94,9% e 96,6%, respectivamente.

Portanto, para os programas de rastreamento onde os recursos são limitados, mas com capacidade para realizar o teste para HPV, testes em série envolvendo VIA e teste para HPV poderia reduzir o

número de mulheres falsamente identificadas com teste positivo (10%) comparado ao uso da VIA como um teste primário sozinho (36%). As taxas de falsos positivos foram favoravelmente comparadas às da combinação de CO/HPV (9%), enquanto que, as taxas de falsos negativos foram muito mais baixas, 36,4% para VIA/HPV contra 56,7% para CO/HPV.

Programas que utilizam testes cujos resultados não estão disponíveis imediatamente, especialmente nos países menos desenvolvidos, quase sempre resultam em taxas inaceitavelmente altas de perda de seguimento entre a população rastreada.

Partindo do pressuposto que se dentro de um sistema combinado de testes, algum deles puder fornecer resultados imediatos, isso levaria a uma redução da perda global das taxas de seguimento, do que se todos os testes necessitarem de um tempo maior para processamento e para os resultados, principalmente em ambientes onde a população de mulheres é de alto risco para desenvolver NIC de alto grau e câncer. A VIA oferece portanto, essa vantagem e até o momento, nem os resultados da CO nem da HC II podem ser obtidos imediatamente (102).

Na Colômbia realizou-se um estudo transversal no qual foram recrutadas 4.957 mulheres de 3 distritos com baixos recursos socioeconômicos de Bogotá para avaliar a precisão da inspeção visual executada por enfermeiros através da combinação da VIA e VILI como base para a abordagem “ver e tratar” no programa de controle do câncer cervical (95).

Todas as mulheres foram submetidas à CO convencional, VIA e combinação de VIA e VILI onde o padrão ouro foi a colposcopia e histologia das biópsias obtidas quando qualquer teste apresentou resultado positivo e o ponto de corte considerado como doença foi NIC  $\geq 2$ . Tanto as enfermeiras que executaram a VIA e VILI como os médicos que realizaram as colposcopias/biópsias foram cegados em relação aos resultados de cada teste.

A CO apresentou sensibilidade, respectivamente, de 52,9% e 36,8% conforme o ponto de corte foi LSIL e HSIL. Para VIA e para combinação VIA-VILI os valores foram de 53,6% e 68,1%, respectivamente. Já a especificidade correspondente foi de 93,2% para VIA e 90,8% para VIA-VILI comparadas com 95,0% e 99,2% para CO. O VPP verificado para CO, conforme respectivos pontos de corte LSIL e HSIL foram de 12,9% e 38,5%, para VIA de 10,1% e de 9,4% para VIA-VILI.

Os resultados indicaram que a adição de VIA-VILI realizadas pelo mesmo observador aumentou a sensibilidade em até 15%, sem uma diminuição importante na especificidade.

Portanto, segundo os autores, esses dados podem ter relevância para programas de rastreamento contra o câncer cérvico-uterino da América Latina, uma vez que a combinação paralela de VIA-VILI e CO (ponto de corte em LSIL) revelaram o melhor desempenho como uma estratégia de rastreamento. No entanto, essas estratégias devem ser consideradas primariamente para populações de alto risco com baixo acesso a um acompanhamento adequado onde o máximo de benefício e segurança poderia ser obtido com tal metodologia.

Além disso, questões fundamentais como o profissional realizador do teste, os treinamentos, o controle de qualidade e integração dos testes com as atividades de rotina devem ser levados em conta como restrições possíveis para o sucesso desses programas.

No sudoeste da China, em Chongqing, recentemente, grande estudo de base populacional com 10.269 participantes foi realizado na zona rural no período de 2006 a 2009 para avaliar o efeito da aplicação combinada da VIA/VILI sobre o diagnóstico de casos de câncer cervical e de lesões pré-cancerosas cujo padrão ouro considerado foi a histologia, além de explorar a melhor maneira para o controle e prevenção desse câncer em locais com poucos recursos (96).

As mulheres que apresentaram um ou ambos os testes positivos foram submetidas as biópsias colpo dirigidas ou em alguns casos, a biópsias aleatórias (2, 4, 8 e 10 h) quando a colposcopia foi normal ou sugestiva de inflamação. Já as mulheres com VIA/VILI negativas ou biópsia confirmando NIC 1 diagnosticadas na primeira triagem foram re-examinados no ano seguinte com o mesmo procedimento. As prevalências encontradas foram de 0,85% de NIC 1, 0,25% de NIC 2, 0,27% de NIC 3, e 0,02% de câncer cervical. Comparativamente, no ano seguinte, a taxa de mulheres com diagnóstico de NIC 1 (0,31%), NIC 2 (0,13 %), NIC 3 (0,04%) e câncer (0,0%) foram menores. Assim, mais da metade das lesões de NIC 2 (57,7%), a maioria das lesões de NIC3 (89,3%) e todos os casos de câncer (100%) foram detectados na primeira triagem.

Os autores recomendam que em outras regiões economicamente e geograficamente desfavoráveis como, por exemplo, essa zona rural da China onde as várias etapas do rastreamento do câncer cervical não são logisticamente ou financeiramente viáveis, a única triagem das mulheres com VIA/VILI pode ser a estratégia mais

eficiente para detectar a maioria das lesões precancerosas e o câncer cérvico uterino dessas mulheres .

No Brasil, estudo transversal realizado no centro de referência em patologias do trato genital inferior de São José-SC, avaliou a performance diagnóstica da VILI e CO aplicados separadamente e em paralelo no rastreamento da NIC de alto grau (NIC 2 e NIC 3) sendo a histologia o padrão ouro e utilizando dados secundários de 538 prontuários de mulheres que se submeteram à colposcopia e biópsiano período de 2 anos (103).

A VILI apresentou-se como muito sensível (87,2%) e pouco específico (13,3%) com baixa taxa de FN (12,8%) e elevada taxa de FP (86,7%). Os VPP e VPN foram respectivamente, 17,6% e 83,1% .

A CO foi avaliada de acordo com três critérios considerados como resultado positivo para presença de doença: restrito (ponto de corte HSIL), intermediário (ponto de corte LSIL) e amplo (ponto de corte ASCUS). Os valores encontrados para S, E, VPP e VPN conforme os três critérios foram respectivamente, 16%, 100%, 100% e 84,8% para o restrito, 29,8%, 95,5%, 58,3% e 86,5% para o intermediário e 71,3%, 84,6%, 49,6% e 93,3% para o amplo.

Observou-se que a CO de acordo com o critério amplo apresentou um aumento na sensibilidade em comparação com os critérios restrito e intermediário diminuindo os resultados falsos negativos para 28,7% mas, acompanhados por uma redução na especificidade e aumento dos resultados falsos positivos passando de zero para 15,4%. A maioria das diferenças entre estes critérios foi estatisticamente significativa.

A combinação da VILI com o critério amplo da CO ocasionou um grande aumento da sensibilidade (96,8%) porém, à custa de uma grande redução na especificidade (8,1%) e de uma taxa excessiva de diagnósticos falsos positivos (91,8%) tornando assim, uma combinação inviável para o rastreamento das lesões precursoras do câncer cervical nessa população de alto risco. Portanto, para esse tipo de população, a CO convencional continua sendo a melhor estratégia disponível até o momento.

Entre dezembro de 2009 a abril de 2010, cerca de 934 mulheres assintomáticas dos centros primários de saúde do estado de Khartoum, no Sudão foram rastreadas para determinar a viabilidade da VIA como método alternativo de triagem para o câncer cervical e em relação à CO convencional, utilizada como rotina nos centros primários de saúde no país, e comparar o desempenho de ambos tendo o exame colposcópico e



o diagnóstico histológico dos casos positivos dos testes como padrão de referência ( $NIC \geq 1$ ) (104).

Um questionário semi-estruturado contendo variáveis sócio-econômicas e reprodutivas foi aplicado por enfermeiras e os testes realizados por médicos treinados.

Não houve diferença significativa entre os resultados da VIA e CO com os fatores sócio-demográficos e reprodutivos das mulheres rastreadas.

Os testes identificaram um total de 119 (12,7%) mulheres positivas. A VIA detectou, significativamente, mais mulheres com resultados positivos do que a CO (7,6% versus 5,1%,  $p=0,004$ ), com uma concordância entre os dois testes de triagem em 20,2% (24 / 119) de resultados positivos, dos quais 52,6%, 31,6%, 10,5% e 5,3% foram NIC 1, NIC2, NIC3 e carcinoma invasor, respectivamente.

A VIA apresentou maior sensibilidade para detectar NIC e câncer do que a CO (60,2% e 47,7%, respectivamente), e menor especificidade e (41,9% e 83,8%, respectivamente). Os VPN e VPP para VIA foram de 74,6% e 27,1% e para CO de 87,5% e 40,3% consecutivamente. A combinação da VIA/CO obteve melhor sensibilidade (82,6%) e especificidade (92,2%) comparada a cada teste independentemente com os seguintes VPP de 79,2% e VPN de 93,7%.

De 88 casos positivos confirmados pela colposcopia para  $NIC \geq 1$ , 22 (25,0%) casos foram de câncer cervical invasor em estágio 1, dos quais 19 foram detectados pela VIA e 3 pela CO ( $p = 0,001$ ).

Portanto, os resultados desse estudo mostraram os potenciais benefícios do uso VIA associado à CO dentro do contexto da atenção básica em países com baixos recursos onde esses testes, aumentariam a detecção de lesões pré-malignas e câncer do colo uterino e diminuiriam a probabilidade das mulheres serem perdidas antes que fossem adequadamente tratadas e/ou seguidas. No entanto, os resultados positivos precisam ser confirmados por colposcopia e biópsia.

### **1.3.3.9 Custo-efetividade dos testes de inspeção visual**

O custo-efetividade de diferentes estratégias de rastreamento do câncer cervical na Índia, Quênia, Peru, África do Sul, China e Tailândia foram avaliados através de modelos empíricos baseados em computador (105–108).

As estratégias mais rentáveis foram aquelas que exigem menor número de consultas resultando em um melhor tratamento.

As mulheres rastreadas uma vez na vida na idade de 35 anos, com uma estratégia de rastreamento de uma ou duas visitas envolvendo VIA ou teste DNA-HPV reduz o risco de câncer em aproximadamente 25-36%, e a relação custo-benefício por ano de vida salvo foi inferior a US\$ 500 dólares. O risco relativo de câncer diminuiu em 40% com duas sessões (aos 35 e 40 anos de idade) resultando em um custo por ano de vida salvo menor do que a renda per capita do produto interno bruto de cada país (106).

Como visto, as estratégias de rastreamento do câncer cervical incorporando a VIA ou o teste para o HPV em uma ou duas consultas clínicas são alternativas rentáveis em relação às de três consultas dos programas baseados na CO convencional em cenários com poucos recursos.

Em um estudo realizado na China que comparou o custo-efetividade da realização de VIA ou do teste para HPV utilizando o teste rápido “*careHPVtest*” uma única vez na vida, a eficácia máxima foi atingida quando o rastreamento ocorreu entre 35 e 50 anos (107).

Assumindo uma taxa de participação de cerca de 70%, único rastreio na idade de 35 anos reduziria a mortalidade por câncer em 8%, com uma relação custo-benefício por ano de vida salvo de US\$ 557 dólares para VIA e reduziria em 12% a mortalidade e com um custo-benefício por ano de vida salvo de US\$ 959 dólares para o teste *careHPV*, comparado com a não intervenção, e tomando como referência a renda per capita de US\$ 2.975 dólares do PIB 2008 na província de Shanxi. O rastreamento realizado em intervalos de 10 anos reduziria a mortalidade por câncer cervical em torno de 19-28% e com uma relação custo-benefício variando de US\$ 665 dólares para VIA e de US\$ 2.269 dólares para o teste *careHPV*.

Já em Honduras, a análise custo-efetividade revelou que o rastreamento feito com a VIA custaria US\$ 3.198 dólares para cada caso de câncer evitado e reduziria em 42% os casos de câncer cervical em comparação com a CO convencional a qual custaria US\$36.802 dólares e diminuiria em 2% os casos de câncer. Portanto, isso demonstra que a VIA foi mais rentável do que a CO, mesmo quando a precisão dos testes for equivalente (108).

Específicas de cada país, as decisões sobre a melhor estratégia para o controle do câncer do colo uterino necessitam de muitas fontes de dados, têm que levar em conta o perfil epidemiológico, econômico, social, político e fatores culturais da população e devem ser feitas apesar da considerável parcela de informações incertas e incompletas (105)

### 1.3.4 Colposcopia

A Colposcopia foi idealizada e introduzida por Hans Hinselmann em 1925, na Alemanha e difundida, principalmente no nosso meio a partir da década de 1960. É uma palavra de origem grega que significa literalmente “inspeção da vagina”. Inclui a visualização do trato genital inferior (vulva e região perineal, inclusive o ânus, vagina, colo uterino e fundo de saco de Douglas) antes e após a aplicação da solução de ácido acético sob magnificação com lentes de vários aumentos (10 - 40x) e com foco de luz apropriado - o colposcópico (109).

A difusão e a adoção dessa técnica são essencialmente atribuídas às suas vantagens: baixo custo, segurança, curta duração, facilidade e agilidade, que podem combinar diagnóstico e tratamento numa única visita (37). A maior contribuição da colposcopia reside na possibilidade de direcionar a biópsia das áreas suspeitas fornecendo uma amostra mais significativa para estudo histológico.

Entretanto, o uso indiscriminado da associação entre a colposcopia e a CO tornaria qualquer programa de prevenção economicamente inviável, além do exame colposcópico ainda ser realizado em nível secundário ou terciário de complexidade, haja vista requerer equipamentos e profissionais especializados.

A colposcopia não é um teste de diagnóstico absoluto, dependente da variabilidade interobservador e, comumente, acontecem resultados inconclusivos decorrentes da junção escamo colunar (JEC) não visualizada, limite superior não preciso da zona de transformação, inflamação ou atrofia intensos e não visualização do próprio colo uterino. Achados sutis ou discretos como por exemplo, uma simples infecção pelo HPV, ou mesmo achados normais como no caso das alterações metaplásicas, muitas vezes, requer biópsia ou excisão da zona de transformação para diagnóstico histológico.

Em um grupo de 2.112 mulheres de um centro urbano de referência de Chicago – USA encontrou-se uma concordância exata entre os resultados da impressão colposcópica e o exame histológico em apenas 37% dos casos porém, essa concordância foi de 75% em relação ao grau da lesão. A correlação entre ambos também foi muito fraca ( $\kappa = 0,20$ )(110).

A sensibilidade para a colposcopia foi de 89%, a especificidade de 52%, o VPP de 80% e o VPN de 68% quando se considerou como exame alterado qualquer lesão detectada mas, considerando-se apenas NIC 2 e 3 a sensibilidade caiu para 56%. Além disso, o exame

colposcópicas superestimou (40%) a severidade da doença cervical do que a subestimou (23%).

Já em outro amplo estudo retrospectivo envolvendo 84.244 mulheres, realizado na Inglaterra, a acurácia colposcópica apresentou-se melhor e antecipou o diagnóstico com relação à severidade da lesão cervical. Nos casos em que a impressão colposcópica foi sugestiva de alto grau ou câncer, a histologia confirmou tais achados em 85% dos casos, e, nos 15% restantes foram detectadas anormalidades benignas ou NIC de baixo grau. A sensibilidade encontrada foi de 90,3% e especificidade de 57,3% (111).

Entretanto, em decorrência das limitações de estudos de natureza retrospectiva, alarmantemente, nos casos de alterações colposcopicamente benignas (metaplasias), o exame histológico identificou NIC de alto grau em 9% e câncer invasivo em 3%.

Com o objetivo de verificar a acurácia da Colposcopia, correlacionou-se os achados da avaliação colposcópica de imagens digitalizadas do colo uterino (on-line) com a capacidade em diagnosticar NIC  $\geq 2$  na histologia, obtidas após a aplicação de ácido acético durante os procedimentos colposcópicos realizados por colposcopistas experientes em vários centros universitários dos Estados Unidos da América (112).

Uma amostra composta por 919 mulheres, participantes do ALTS (*ASCUS-LSIL Triage Study*) foi encaminhada para estes centros por apresentarem essas anormalidades citológicas menores. Para cada imagem, dois avaliadores designados aleatoriamente a partir de um grupo de 20 colposcopistas avaliaram as imagens usando uma ferramenta padronizada on-line.

Calculou-se a precisão dessas avaliações em prever alteração histológica NIC  $\geq 2$  durante os dois anos de estudo. Para validação, um subconjunto de resultados on-line foi comparado com aqueles do mesmo dia dos exames colposcópicos.

Identificar qualquer lesão acetobranca nas imagens resultou em uma sensibilidade elevada de 93% (IC 95% = 88,0-97,0) para NIC  $\geq 2$ . No entanto, 74% (IC 95% = 68,0-81,0) das mulheres sem NIC  $\geq 2$  também tiveram aceto reatividade ou seja, uma baixa especificidade. Já a sensibilidade para NIC  $\geq 2$  de uma avaliação colpo fotográfica on-line sugestiva de alto grau foi de 39% e a especificidade 75%.

O desempenho da avaliação on-line não foi significativamente diferente daquela realizada no mesmo dia da colposcopia ( $p=0,94$ ), o que sugere que estas abordagens têm utilidade semelhante.

Concluiu-se, então, que a presença de lesões acetobranças no colo uterino tanto pela avaliação colposcópica como pela on-line consegue identificar uma grande porcentagem de mulheres com  $NIC \geq 2$ , mas ao utilizar-se das características colposcópicas mais elaboradas cuja impressão seria de lesão sugestiva de alto grau essa avaliação torna-se pouco sensível. Portanto, todas as lesões acetobranças devem ser avaliadas com biópsia para maximizar a sensibilidade do diagnóstico colposcópico e manter uma boa especificidade do mesmo.

Em suma, a colposcopia é um excelente teste secundário para patologias cervicais em mulheres com anormalidades citológicas, mas, não como instrumento para o *screening* primário. Ela tem como função estabelecer a topografia e determinar o local mais suspeito para se realizar a biópsia dirigida, inclusive nos tratamentos destrutivos, melhorando, desse modo, a acurácia do exame histológico e também o planejamento efetivo do tratamento. Assim, a colposcopia não é um teste diagnóstico e não pode substituir a confiável avaliação histológica (37,109–111).

No Rio de Janeiro, durante o 14º Congresso Mundial em 2011, uma nova nomenclatura (figura 9) foi criada pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) (113).

<b>Terminologia Colposcópica do Colo Uterino - IFCPC 2011</b>							
<b>Avaliação Geral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adequada ou Inadequada (explicar o motivo: obscurecido por inflamação, sangramento, cicatriz)</li> <li>• Visibilidade da JEC: completamente visível, parcialmente visível, não visível.</li> <li>• Tipos de zona de transformação: ZT 1, 2 ou 3</li> </ul>						
<b>Achados Colposcópicos Normais</b>	<p>Epitélio escamoso original:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maduro</li> <li>• Atrófico</li> </ul> <p>Epitélio colunar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ectopia</li> </ul> <p>Epitélio escamoso metaplásico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cistos de Naboth</li> <li>• Orifícios glandulares (criptas) abertos</li> </ul> <p>Deciduose Gravídica</p>						
<b>Achados Colposcópicos Anormais</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Princípios Gerais</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Localização da lesão:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;"><b>Grau 1 (Menor)</b></td> <td style="background-color: #d3d3d3;">dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio (sentido horário)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;"><b>Grau 2 (Maior)</b></td> <td style="background-color: #d3d3d3;">Tamanho da lesão: número de quadrantes do colo envolvidos pela lesão e área em porcentagem do colo ocupada pela lesão</td> </tr> </tbody> </table>	Princípios Gerais	Localização da lesão:	<b>Grau 1 (Menor)</b>	dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio (sentido horário)	<b>Grau 2 (Maior)</b>	Tamanho da lesão: número de quadrantes do colo envolvidos pela lesão e área em porcentagem do colo ocupada pela lesão
Princípios Gerais	Localização da lesão:						
<b>Grau 1 (Menor)</b>	dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio (sentido horário)						
<b>Grau 2 (Maior)</b>	Tamanho da lesão: número de quadrantes do colo envolvidos pela lesão e área em porcentagem do colo ocupada pela lesão						
<b>Não específicos</b>	Leucoplasia (queratose, hiperqueratose), erosão, captação do Lugol (teste de Schiller): positivo (corado) ou negativo (não corado)						
<b>Suspeita de Invasão</b>	<b>Vasos atípicos, Sinais adicionais:</b> vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), tumoração grosseira.						
<b>Achados vários</b>	Zona de transformação congênita, condiloma, pólipos (ectocervical ou endocervical), inflamação, estenose, anomalia congênita, seqüela pós-tratamento, endometriose						

**Figura 10 - Nomenclatura Colposcópica - IFCPC, 2011.**

Fonte: IFCPC, 2011.

### 1.3.7 Histopatológico

O exame histopatológico (HP) baseia-se no critério morfológico arquitetural e celular do tecido a ser examinado, obtido por fragmentos via biópsia ou mesmo, por toda a área ou órgão retirado em procedimentos de natureza cirúrgica (114). No caso do colo uterino, esse exame é realizado em amostras retiradas através da colposcopia de uma área suspeita da presença de lesão ou malignidade.

É considerado, até o momento, o padrão ouro de diagnóstico morfológico para as lesões malignas e pré-malignas e da cérvix uterina (36).

Até o momento, tem-se utilizado três classificações para descrição da histopatologia: a da OMS, a de Richart e a de Bethesda:

<b>OMS (1973)</b> <b>Displasias</b>	<b>Richart (1980)</b> <b>Neoplasia</b> <b>intra-epitelial cervical</b> <b>(NIC)</b>	<b>Sistema Bethesda (1989)</b> <b>Lesão intra-epitelial</b> <b>escamosa</b> <b>(SIL)</b>
Displasia Leve	NIC 1	LGSIL
Displasia moderada	NIC 2	HGSIL
Displasia grave	NIC 3	HGSIL
Carcinoma <i>in situ</i>	NIC 3	HGSIL
Carcinoma escamoso micro invasor e invasor	Carcinoma escamoso micro invasor e invasor	Carcinoma escamoso micro invasor e invasor
Adenocarcinoma <i>in situ</i> e invasor	Adenocarcinoma <i>in situ</i> e invasor	Adenocarcinoma <i>in situ</i> e invasor

**Figura 11** – Classificações da histopatologia.

Fonte: IARC, 2005.

Observa-se portanto, que muitos patologistas utilizam mais do que um esquema de classificação para os diagnósticos histopatológicos (36).

Diagnóstico correto de um HP não pode ser entendido como sinônimo de exato, verdadeiro e nem preciso pois, seria necessário que a patologia possuísse um padrão validado cientificamente. No entanto, sua prática é baseada na análise morfológica, a qual é subjetiva e depende da experiência do observador (115).

Para classificar a NIC e separá-la de um diagnóstico normal e de coilocitose, os patologistas têm que levar em conta uma série de características histológicas: o grau de pleomorfismo nuclear, o número de figuras mitóticas, o nível de figuras mitóticas no epitélio escamoso, a presença de figuras mitóticas anormais, perda de polaridade e desorganização celular, o padrão de cromatina nuclear, a presença ou ausência de maturação superficial e a presença ou ausência de células com características de coilocitose (116).

Estudos demonstraram que a reprodutibilidade interobservador e intraobservador é consistentemente pobre na distinção entre NIC 2 e NIC 3 (36,116). As lesões de NIC 2 e 3 associadas a um envolvimento glandular extenso podem ser confundidas com carcinoma de células escamosas microinvasor durante na interpretação da lâmina (43).

Então, para verificar a reprodutibilidade inter e intraobservadores para as NICs, utilizando um programa especial de computador (DSSs), foram testadas 50 amostras de biópsias colposcópicas cervicais, compreendendo 10 imagens digitalizadas para cada tipo dos seguintes diagnósticos: normal, coilocitose, NIC 1, NIC 2 e NIC 3. Essas tinham sido pré-selecionadas por um patologista experiente em casos ginecológicos cujos diagnósticos foram considerados o padrão ouro (116).

Usando a avaliação morfológica convencional, os casos classificados foram reavaliados em duas ocasiões separadas por 2 patologistas com certa experiência, por 2 iniciantes e também por 2 estudantes de medicina sem experiência em histologia cervical.

A concordância intraobservador usando os critérios morfológicos convencionais através do programa computadorizado foi razoavelmente boa (variação do kappa = 0,68-0,86) mas, a concordância interobservador foi pobre (variação do kappa = 0,35-0,75).

Portanto, o laudo histopatológico requer do patologista treinamento, perspicácia visual e experiência estando porém, associado



com a imprecisão e incerteza da interpretação visual, ou seja, é um exame subjetivo dependente do observador (115,116).

O diagnóstico das biópsias são sempre considerados o padrão ouro dos estudos sobre acurácia diagnóstica, mas a interpretação subjetiva da classificação histológica é um grande obstáculo em muitos desses estudos, fazendo-se necessário, também, instituir o controle de qualidade dos laboratórios de patologia (117). Esta observação tem importantes implicações clínicas, uma vez que, são os diagnósticos histológicos que determinam a decisão do tratamento (115–117). Portanto, a proporção de casos de  $\text{NIC} \geq 2$  que podem ser modificados ( $\leq \text{NIC} 1$ ) após revisão, representa a probabilidade de um tratamento ser desnecessário (117).

Cerca de 1.003 casos de diagnóstico histológico de NIC do estudo multicêntrico randomizado o “*New Technologies in Cervical Cancerstudy*” (NTCC) foram analisados por dois patologistas qualificados e cegados para os laudos anteriores. Os revisores reclassificaram os casos utilizando as seguintes categorias: normal, NIC 1, NIC 2, NIC 3, e carcinoma escamoso invasivo e adenocarcinoma (118).

A concordância interobservador para todos os diagnósticos histológicos variou de pobre ( $\text{kappa} = 0,36$  [IC 95% = 0,32-0,40]) a moderada ( $\text{kappa} = 0,54$  [IC 95% = 0,50-0,58]). Ao se categorizar o HP nos seguintes pontos de corte  $\text{NIC} \geq 2$  e  $\text{NIC} \geq 3$  os valores de kappa foram 0,69 (IC 95% = 0,64-0,73) e 0,57 (IC 95% = 0,51-0,63) ou seja concordância boa e moderada, respectivamente.

Contudo, o diagnóstico NIC 2 teve menor concordância entre os observadores, com menos de 50% dos casos confirmados pelos revisores, sugerindo que NIC 2 não é uma etapa bem definida na patogênese da neoplasia cervical sendo portanto, difícil a sua distinção da NIC 3.

Então, os erros em histopatologia dependem de inúmeras variáveis (fase pré-analítica, analítica e pós-analítica do exame) e a possibilidade do mesmo acontecer existe, inclusive entre profissionais perfeitamente qualificados e com um CQ cuidadosamente executado (115).

### **1.3.8 Testes biomoleculares**

As técnicas para detectar a presença de HPV em amostras de células cervicais evoluíram, consideravelmente, nos últimos 30 anos e incluíram os métodos baseados em princípios citológicos (coilocitose),

imuno-citoquímicos (métodos de coloração não amplificados de hibridização do ácido nucléico, como o Dot Blot, Southern Blot e Hibridização *in situ*) e na hibridização amplificada do ácidonucléico (70).

O teste de captura híbrida (HC) e reação em cadeia da polimerase (PCR) estão entre os mais comuns e representam abordagens de hibridização do DNA amplificado e essencialmente, se baseiam na detecção, quer em conjunto ou individualmente, dos principais tipos de HPV associados ao câncer cervical, respectivamente.

O teste de HC tornou-se uma técnica aprovada para rastreamento e também para a triagem de alterações cervicais inconclusivas (significado indeterminado) em muitos países desenvolvidos (70).

### 1.3.8.1 Captura Híbrida

É um procedimento que detecta tanto a presença de HPV como a quantificação de seu DNA através de um luminômetro que mede a quantidade de luz gerada, que será proporcional à quantidade de DNA na amostra sendo de fácil e rápida realização, pois detecta a presença do vírus a partir de 1pg de DNA (5.000 cópias dos genomas de HPV) (10).

O referido teste identifica, por meio de seqüência de DNA em região específica do genoma viral, os tipos classificados como de baixo risco oncogênico ou Grupo A (6, 11, 42, 43, 44) presentes nas verrugas condilomatosas, e os tipos de alto risco oncogênico ou Grupo B (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,e 68) associados às neoplasias intra-epiteliais cervicais e câncer (10,70,119).

Existem dois métodos de HC: o tipo 1 (HC I) que detecta grupos de HPV de baixo e alto risco (9 subtipos) e o tipo 2 (HC II) que detecta baixo e alto risco ou apenas o grupo de HPV de alto risco (13 subtipos). Ambos fornecem também a carga viral para cada grupo. O teste HC I, hoje, é reconhecido como inadequado para rastreamento das lesões precursoras e neoplasias cervicais.

Estudos mostram que a associação da HC II com a CO ou TIV apresenta um ganho quase insignificante na sensibilidade mas, a desvantagem dessa abordagem é a perda da especificidade em relação a qualquer um dos testes aplicados de forma isolada ocasionando um número excessivo de pacientes encaminhadas para colposcopia, além de aumentar os custos. Análises de custo-efetividade reais ainda inexistentes são prejudicadas pela falta de dados e de resultados a longo

prazo, além da falta de informações sobre os efeitos psicossociais do *screening* em massa com teste para HPV (70).

Com a finalidade de avaliar a acurácia dos testes de DNA – HPV (HC I e II) como alternativa à repetição da CO em mulheres que tiveram resultados duvidosos em citologia anterior, realizou-se uma meta-análise cujos dados foram extraídos de artigos publicados entre 1992 a 2002 no MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library* que continham resultados dos testes virológicos e citológicos seguidos por biópsia colpo dirigida e cujo resultado do padrão ouro histológico foi  $NIC \geq 2$  em mulheres com alterações  $\geq$  ASCUS no esfregaço (119). Entretanto, dos 15 estudos incluídos, em nove o limite para CO anormal foi fixado em um limiar  $\geq$  ASCUS, em sete o limiar foi  $\geq$  LSIL, e em dois estudos foi  $\geq$  HSIL.

O *pool* de sensibilidade e especificidade foi de 84,4% (IC 95% = 77,6-91,1) e 72,9% (IC 95% = 62,5-83,3), respectivamente, para o teste de HPV no total. Já para o teste de HPV nos oito estudos que utilizaram a HC II foi de 94,8% (IC 95% = 92,7-96,9) e 67,3% (IC 95% = 58,2-76,4) para a sensibilidade e especificidade, respectivamente.

O *pool* de sensibilidade e especificidade para a repetição da CO com limiar  $\geq$  ASCUS foi de 81,8% (IC 95% = 73,5-84,3) e 57,6% (IC 95% = 49,5-65,7), respectivamente. Já no ponto de corte  $\geq$  LSIL a sensibilidade foi de 45,7% (IC 95% = 34,0-57,4) e a especificidade 89,1% (IC 95% = 82,1-96,2), consideravelmente mais baixa e mais alta do que no limiar  $\geq$  ASCUS, respectivamente, assim como, nos 2 estudos cujo ponto de corte da CO foi  $\geq$  HSIL onde se encontrou uma sensibilidade de 25,4% e 34,8% e especificidade de 99,2% e 96,8%.

Conforme as evidências, a HC II apresentou melhor acurácia (maior sensibilidade, especificidade semelhante) em comparação com a repetição da CO considerando como ponto de corte  $\geq$  ASCUS para detecção histológica de  $NIC \geq 2$  entre as mulheres com resultados citológicos duvidosos. Repetir a CO em limiar  $\geq$  LSIL resultou em sensibilidade consideravelmente menor porém, maior especificidade do que a triagem com a HC II. Contudo, concluiu-se que a HC II foi o melhor método de triagem em relação à repetição da CO para as mulheres com ASCUS.

Em 2006, Arbyn et al. realizaram um resumo de meta-análises com estudos publicadas entre 1999 a 2006 a respeito de três possibilidades clínicas para aplicação da HC II: a) na triagem de mulheres com alterações citológicas duvidosas (ASCUS) ou de baixo grau (LSIL); b) no prognóstico do resultado da terapêutica após

tratamento de NIC; c) no rastreamento primário do câncer e das lesões pré-cancerosas (120).

Evidências consistentes foram observadas em relação à triagem do HPV com o teste de HC II na detecção histológica de NIC de alto grau e câncer, o qual apresentou melhor acurácia cujo *pool* de sensibilidade foi de 92,5% (IC 95% = 90,1-94,9) para NIC  $\geq 2$  e 95,6% (IC 95% = 92,8-98,4) para NIC  $\geq 3$  porém, especificidade igual do que a repetição da CO (limiar  $\geq$  ASCUS) na triagem de mulheres com alterações citológicas duvidosas (62,5% [IC 95% = 57,8-67] para NIC  $\geq 2$  e 59,3% [IC 95% = 51,2-67,4] para NIC  $\geq 3$ ).

Quando comparada à repetição da CO, a sensibilidade relativa (SR) da HC II foi, em média, 14% maior do que a CO ( $\geq$  ASCUS) para detecção de NIC  $\geq 2$  (SR = 1,14 [IC 95% = 1,08-1,20]). Já a especificidade relativa (ER) foi menor e semelhante para a triagem com ambos (ER = 0,99 [IC 95% = 0,88-1,10]).

Quando a triagem foi realizada nos casos de CO  $\geq$  LSIL, a HC II apresentou sensibilidade elevada (97,2% [IC 95% = 95,6-98,9] para NIC  $\geq 2$  e 97,0% [IC 95% = 93,9-100,0] para NIC  $\geq 3$ ) mas, uma especificidade consideravelmente baixa (28,6% [IC 95% = 22,2-35,0] para NIC  $\geq 2$  e 21,6% [IC 95% = 16,6-26,6] para NIC  $\geq 3$ ).

A sensibilidade relativa da triagem com a HC II para detectar NIC  $\geq 2$  não foi significativamente mais elevada do que a da repetição da CO no limiar  $\geq$  ASCUS (SR = 1,07 [IC 95% = 0,92-1,25]). No entanto, a especificidade relativa da HC II foi significativamente menor (ER = 0,60 [IC 95% = 0,36-0,99]).

Falha no tratamento expresso em termos de NIC residual ou recorrente ocorreu, em média, em 10,2% (IC 95% = 6,7-13,8) dos casos tratados.

Após o tratamento das lesões cervicais, a HC II detectou doença residual ou recorrência de NIC com uma sensibilidade média de 94,4% (IC 95% = 90,9-97,9) variando de 67% - 100%. Já a especificidade do teste para predizer o sucesso do tratamento foi estatisticamente muito heterogênea entre os estudos variando de 44% - 100% porém, com uma especificidade média de 75,0% (IC 95% = 68,7-81,4) não podendo, portanto, ser considerada como satisfatória.

Em termos de acurácia relativa, a sensibilidade da HC II foi significativamente maior (SR = 1,16 [IC 95% = 1,02-1,33]) do que o acompanhamento com a CO mas, a especificidade foi menor e não significativa (ER = 0,96 [IC 95% = 0,91-1,01]).

No rastreamento primário, ao se utilizar a HC II para detecção histológica de NIC de alto grau o *pool* da sensibilidade foi de 89,3% (IC

95% = 85,2-93,4) mas, com ampla variação entre os estudos de 50% a 100%. Já o *pool* da especificidade para excluir NIC de alto grau foi de 87,8% (IC 95% = 85,5-90,0) variando de 81% a 95%.

Comparando-se a HC II com a repetição da CO no limiar  $\geq$  ASCUS ou  $\geq$  LSIL para detecção de NIC  $\geq 2$ , a sensibilidade foi 23% maior (SR = 1,23 [IC 95% = 1,13-1,23]), contudo 6% (ER = 0,94 [IC 95% = 0,92-0,96]) menos específica.

A combinação da HC II com a CO ( $\geq$  ASCUS) para detectar NIC  $\geq 2$  no rastreamento primário apresentou sensibilidade e especificidade de 99,2% (IC 95% = 97,4-100%) e 87,3 % (IC 95% = 84,2-90,4), respectivamente.

Concluiu-se, então, que existem evidências suficientes para recomendar o teste DNA-HPV por HC II na triagem de mulheres com atipias citológicas e no seguimento após tratamento das NICs.

Para comparar a acurácia de testes para HPV (HC II e PCR) em relação à CO na detecção histologicamente confirmada de NIC de alto grau (NIC  $\geq 2$ ) no rastreamento primário do câncer cervical, realizou-se uma metanálise cuja busca sistemática foi realizada em oito bases de dados e identificados 25 estudos, apenas em inglês, que preencheram os critérios de inclusão, publicados entre 1994 a 2005 (121).

O *pool* de sensibilidade para a HC II foi de 90,0% (IC 95% = 86,4-93,7), para a PCR de 80,9% (IC 95% = 70,0-91,7), para a CO com limiar  $\geq$  ASCUS de 72,7% (IC 95% = 63,9-81,5) e de 61,6% (IC 95% = 48,0-75,2) para a CO com limiar  $\geq$  LSIL. Já o *pool* de especificidade para HC II foi de 86,5% (IC 95% = 83,1-89,8), para PCR de 94,7% (IC 95% = 92,5-96,9), para CO  $\geq$  ASCUS de 91,9% (IC 95% = 90,2- 93,6) e para CO  $\geq$  LSIL foi de 96,0% (IC 95% = 94,8-97,2).

De acordo com os resultados histológicos para o limiar de NIC  $\geq 2$ , a sensibilidade maior foi obtida pela HC II e PCR, enquanto que a maior especificidade foi obtida através da CO com ponto de corte  $\geq$  LSIL seguida pela PCR e depois pela CO com limiar  $\geq$  ASCUS.

A sensibilidade relativa entre a HC II e a CO ( $\geq$  ASCUS) foi de 1,25 (IC de 95% = 1,20-1,29) e, inversamente, a especificidade relativa correspondente foi de 0,97 (IC de 95% = 0,96-0,98). A sensibilidade relativa entre a combinação de HC II e CO ( $\geq$  ASCUS) comparada à HC II isolada foi de 1,05 (IC de 95% = 1,04-1,06) e a especificidade relativa foi de 0,95 (IC de 95% = 0,94-0,96).

Restringindo-se as análises para as mulheres com mais de 30 anos, o *pool* de sensibilidade da HC II para a detecção de NIC  $\geq 2$  foi de 94,8% (IC 95% = 90,9-98,7) e o da especificidade foi de 86% (IC 95% = 81,9-90,0). Enquanto para CO (limiar  $\geq$  ASCUS) o *pool* da

sensibilidade foi de 73,8% (IC 95% = 62,9-84,7), e a especificidade foi de 95,8% (IC 95% = 94,2-97,3).

Portanto, comparando-se com a CO, a HC II e a PCR foram consideravelmente mais sensíveis para  $NIC \geq 2$  mas, significativamente menos específicas. A combinação da HC II com a CO tem alta sensibilidade e uma especificidade mais baixa. No entanto, a redução da incidência de mortalidade ou de câncer cervical invasivo em indivíduos rastreados primariamente pelos testes para HPV em comparação com indivíduos rastreados citologicamente não foram ainda demonstradas.

Deve-se tomar cuidado ao extrapolar esses resultados, verificando se são realmente aplicáveis a todos os países, além da necessidade de realizarem-se avaliações econômicas para averiguar o custo adicional do uso da HC II isoladamente ou em combinação com a CO para o rastreamento.

### **1.3.8.1.1 Custo-efetividade da Captura Híbrida**

Para avaliar o custo-efetividade do teste para DNA-HPV no rastreamento primário em combinação com a CO em mulheres com 30 anos ou mais, utilizaram-se modelos matemáticos simulando a história natural do HPV e câncer cervical em uma coorte de mulheres nos USA (122).

A redução estimada do risco vida para o câncer de colo do úterovaria entre 81% a 93%, dependendo da frequência do rastreamento, do tipo citologia e da estratégia utilizada em relação aos tipos de testes isolados ou em combinações.

O rastreamento a cada 3 anos utilizando a LBC para as mulheres de todas as idades e o rastreamento a cada 3 anos usando teste para DNA-HPV em combinação com a CO convencional para mulheres com 30 anos ou mais, forneceu benefícios equivalentes ou maiores que os previstos para CO convencional anual e houve incremento no custo-efetividade de US\$ 95.300 e US\$ 228.700 dólares por ano de vida ganho, respectivamente.

Em comparação, o rastreio anual com o teste DNA-HPV em combinação CO forneceu apenas algumas horas de expectativa de vida adicional e teve uma relação custo-eficácia de mais de 2 milhões de dólares por ano de vida ganho.

Os autores concluíram, que para mulheres com idade entre 30 anos ou mais, a estratégia de rastreamento utilizando o teste para DNA-HPV em combinação com a CO no *screening* primário a cada 2 ou 3 anos, ou o uso da CO com pesquisa subsequente pelo teste de DNA-

HPV para os resultados citológicos duvidosos irá proporcionar uma maior redução do câncer cervical e será menos onerosa do que CO convencional anual.

Embora alguns autores tenham proposto o teste de DNA-HPV como complemento para triagem citológica, o grande fator limitante das metodologias moleculares ainda é o custo elevado, especialmente em regiões subdesenvolvidas e com baixos recursos, tornando-as inviáveis para o rastreamento de grandes populações, para programas governamentais de saúde ou como procedimentos rotineiros em serviços de saúde privados (123).

### **1.3.8.2 Reação em Cadeia de Polimerase**

Este método foi desenvolvido por Mullis em 1990, que consiste em uma técnica enzimática resumidamente sofisticada que amplia ao menos um milhão de vezes, as seqüências específicas de DNA na amostra do exame. Pode ser aplicado em tecido fresco ou fixado. Atualmente é a técnica mais sensível da qual se dispõe, podendo ser realizada rapidamente (2-3 horas), porém, requer uma notável habilidade e deve ser realizada em laboratórios que disponham de meios especializados de contenção, a fim de prevenir a contaminação da amostra previamente amplificada, provocando assim, falsos positivos (10). Com essa técnica é possível identificar pelo menos 44 tipos distintos do vírus HPV, além de possibilitar a identificação específica de um ou múltiplos tipos virais na mesma amostra. Mas, além de oneroso, não existe padronização dos vários kits para detectar o HPV, exigindo a otimização de procedimentos em todos os laboratórios.

### **1.3.8.3 Imuno-histoquímica**

As técnicas de imuno-histoquímica estão se tornando cada vez mais clinicamente relevantes, pois, visam diminuir a variabilidade intra-observador existente na classificação morfológica da CO e das amostras histológicas (124), uma vez que pesquisas têm mostrado que determinados biomarcadores, tais como a p16, apresenta expressão aumentada ou seja, positividade em praticamente 100% dos casos de lesão de alto grau cito e histológica, carcinomas escamosos e adenocarcinomas *in situ* (124,125).

No futuro, a coloração por imuno-histoquímica para diversos biomarcadores, poderá ser útil, rotineiramente, na distinção entre os graus de NIC, dos achados normais, reacionais e inflamatórios que

podem ser confundidos com as mesmas e que conseqüentemente, torna difícil e, por vezes duvidosa a interpretação pelo observador (125).

Entretanto, protocolos em relação à padronização da sua utilização e interpretação dos seus resultados ainda devem ser estabelecidos para consolidar seu uso como teste adicional para a detecção precoce das lesões pré-neoplásicas.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Verificar o desempenho diagnóstico da colpocitologia oncótica e dos testes de inspeção visual (VIA, VIAM, VILI, VILIM) no Programa de Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino em uma população de baixo risco.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Verificar os parâmetros diagnósticos (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo) da colpocitologia oncótica separadamente em relação ao padrão ouro (exames colposcópico e histopatológico);
2. Verificar os parâmetros diagnósticos dos testes de inspeção visual separadamente e em paralelo em relação ao padrão ouro;
3. Verificar os parâmetros diagnósticos da colpocitologia oncótica e dos testes de inspeção visual aplicados em paralelo em relação ao padrão ouro;
4. Averiguar a variação interobservador existente para a colpocitologia oncótica, os testes de inspeção visual e para o laudo histopatológico;
5. Estimar a prevalência das lesões precursoras do câncer cervical na Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis-SC;
6. Descrever a prevalência das lesões precursoras na RFCCF, segundo município de residência das mulheres da Grande Florianópolis;
7. Identificar qual o quadrante do colo uterino mais acometido pelas lesões precursoras do câncer cervical;
8. Averiguar qual (ais) epitélio (s) do colo uterino foi mais acometido pelas lesões precursoras do câncer cervical.



### **3 MÉTODOS**

#### **3.1 Local de estudo**

O estudo foi realizado na Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis, situada à Rua Rui Barbosa, nº736, bairro da Agronômica, Florianópolis, estado de Santa Catarina.

##### **3.1.1 Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis – RFCCF**

A Rede Feminina de Combate ao Câncer – RFCC foi fundada no Brasil em 1946. Em Santa Catarina iniciou suas atividades em 1961, como uma entidade filantrópica cujo objetivo inicial era atender, por meio de um grupo de voluntárias, doentes dos hospitais da cidade (126).

Em 2004, com a adequação dos estatutos do novo Código Civil Brasileiro foi criada a RFCC de Florianópolis (RFCCF), porém subordinada à coordenação da Rede Estadual juntamente com outras 58 regionais do Estado de Santa Catarina.

A RFCCF concentra suas atividades no atendimento e informação sobre a importância da prevenção do câncer, principalmente do colo do útero e de mama às mulheres da região da Grande Florianópolis a qual é composta por 13 municípios: Florianópolis, Governador Celso Ramos, Palhoça, São José, Biguaçu, Santo Amaro da Imperatriz, Águas Mornas, São Pedro de Alcântara, Antônio Carlos, São Bonifácio, Angelina, Anitápolis e Rancho Queimado (127).

A Entidade conta com instalações próprias e um ambulatório com salas para consulta médica, coleta de CO, colposcopias/biópsias e laboratório de Citopatologia.



**Figura 12** - Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis – RFCCF

### **3.2 Tipo de estudo**

Realizou-se um estudo transversal prospectivo de validação diagnóstica da colpocitologia oncótica e dos testes de inspeção visual (VIA, VIAM, VILI, VILIM) quando empregados separadamente e em paralelo.

Como padrão ouro foi utilizado a combinação de colposcopia e histologia. Se a colposcopia foi normal, o resultado histopatológico (HP) não foi necessário para a definição de ausência da doença. Se a colposcopia foi anormal, então, o resultado histopatológico foi utilizado como o padrão ouro para definição de presença da doença.

Em testes aplicados em paralelo, isto é, ao mesmo tempo, o resultado é considerado como positivo quando ocorre alteração em qualquer um deles (CO ou TIV) ou em ambos, evidenciando assim, a presença de doença e, negativo quando todos os testes forem normais (128).

### **3.3 População-alvo**

Mulheres de todas as idades pertencentes à região da Grande Florianópolis que já haviam iniciado suas atividades sexuais e que procuraram espontaneamente a RFCCF durante o período de junho de 2010 a junho de 2012.

### 3.4 Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado procedendo-se da seguinte forma:

- A sensibilidade da CO foi de aproximadamente 73% no Brasil de acordo com estudo realizado por Netto et al., em 2001 (21).
- Se a CO combinada com os TIV conseguirem aumentar em 20% a sensibilidade encontrada no estudo acima ou seja, de 73% para 93% (N), essa diferença com certeza seria clinicamente relevante, mas não sabemos se realista o suficiente para condições brasileiras.
- Então, estimou-se um cenário com aumento de 15% na sensibilidade com aplicação da CO associada aos TIV, ou seja, de 73% para 88% (N).
- O limite inferior do intervalo de confiança de 95% deverá ficar 5% abaixo dos valores esperados.
- Nessas condições, o “N” foi calculado com base nos números sugeridos pelas tabelas de Flahault et al. (129) em relação aos respectivos intervalos de confiança de 95% encontrados (IC 95% 93-88% e 88-83%), acrescentando ainda 20% para fatores de confundimento (N2) que não podemos controlar e mais 10% para recusas e perdas (N3), conforme o quadro abaixo:

* Sensibilidade da CO no Brasil (2001)	Sensibilidade esperada da CO + TIV	Limite inferior do IC 95%	N	N2	N3
(+20%)					
73%	93%	88%	372	447	491
(+15%)					
	88%	83%	70	84	93
<b>Total de mulheres</b>			<b>442</b>	<b>531</b>	<b>584</b>

**Figura 13** - Cálculo da amostra, segundo Flahault et al., 2005.

\* conforme estudo de Netto et al., 2001

Na prática, o N3 total representa o número de mulheres que deveriam ser convidadas a participar do estudo ( $n \approx 600$ ), enquanto o N total refere-se ao número mínimo de mulheres com todos os testes previstos realizados, inclusive o padrão-ouro.

### 3.5 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas no estudo, mulheres de todas as idades que passaram pela RFCCF e concordaram em participar do estudo assinando o TCLE e que apresentavam o colo uterino íntegro.

As mulheres hysterectomizadas de forma total por não apresentarem mais o colo uterino foram excluídas do estudo e aquelas com hysterectomia subtotal (colo presente) foram incluídas, uma vez que essas devem continuar seu *screening* regularmente.

Foram excluídas aquelas que apresentavam patologias cervicais HPV induzidas diagnosticadas e/ou tratadas antes desse período ou que estavam em acompanhamento para evitar viés de seleção e de diagnóstico, posto que os resultados dos testes em estudo poderiam ser superestimados.

As mulheres que apresentavam condiloma acuminado com lesões ativas anogenitais no momento do exame também foram excluídas pois, a chance delas serem portadoras de uma patologia cervical associada é maior e portanto, passando a ser de alto risco e não

de rastreamento (foco do nosso estudo), o que ocasionaria desvio dos parâmetros diagnósticos, superestimando-os.

Os casos de câncer invasor ( $n = 1$ ) foram excluídos das análises dos parâmetros diagnósticos dos testes, pois são patologias diferentes, do ponto de vista histopatológico. A diferença é que, nas lesões precursoras, as células atípicas não ultrapassam a membrana basal, ficando restritas ao epitélio, acontecendo o contrário nos casos de câncer, onde essa membrana já foi ultrapassada, atingindo o tecido conjuntivo e mudando, assim, o tratamento e o prognóstico (10).

As gestantes também foram excluídas do estudo para evitar viés de seleção e de diagnóstico devido às adaptações e alterações gravídicas do colo uterino que poderiam gerar alterações nos testes e propiciar o aparecimento de resultados falsos positivos principalmente, e também falsos negativos na CO, TIV e colposcopia alterando assim, os parâmetros dos testes em estudo.

### **3.6 Amostra final do estudo**

O estudo contou com a participação de 919 mulheres dentre as quais, 37 foram excluídas, uma vez que não completaram a sequência metodológica do estudo resultando numa amostra final composta por 882 mulheres. Entretanto, 1 caso de câncer invasor na histologia (padrão ouro) foi excluído das análises dos parâmetros diagnósticos da CO e/ou TIV.

### **3.7 Critérios e procedimentos dos testes**

#### **3.7.1 Colpocitologia oncótica**

Os exames de CO foram realizados pela técnica de enfermagem da RFCCF com cerca de 23 anos de experiência em coleta para colpocitologia (pesquisadora auxiliar/voluntária). Utilizou-se a coleta dupla com espátula de Ayre para o material da ectocérvice e escovas cônicas especiais para endocérvice, enquanto realizava-se concomitantemente, a inspeção visual do colo uterino a olho nu. A fixação do material foi realizada com conta-gotas de álcool a 70% com posterior coloração pela técnica de Papanicolaou.

Os laudos da CO foram efetuados pela enfermeira/citotécnica voluntária da RFCCF (1º observador) e funcionária do Laboratório de Citologia Florianópolis Ltda conveniado da Rede que possui 30 anos de experiência profissional em citologia. Realizou-se a releitura

pelapatologista (2º observador) do Laboratório de Patologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) de todos os laudos alterados da CO ( $\geq$  ASC-US), de todos os casos onde qualquer um dos TIV apresentou-se como alterado e de 18,5% dos laudos normais randomizados. Nos casos onde houve discordância dos laudos entre o 1º e 2º observadores, as lâminas foram encaminhadas para releitura por outra patologista (3º observador) do Laboratório de Citologia Florianópolis Ltda.

### **3.7.2 Testes de inspeção visual**

Os TIV foram executados pelo 1º examinador (técnica de enfermagem da RFFCF), treinado e capacitado prática e teoricamente durante 8 meses (total =130 horas) pelo pesquisador principal (2º examinador) utilizando o Manual Prático para Rastreamento da Neoplasia Cervical pela Inspeção Visualdo IARC (130).

Na primeira etapa foi realizada embrocação do colo uterino e fôrnices vaginais, com algodão ou gaze embebida em ácido acético a 5% (VIA) utilizando pinça de Cheron e após 1 minuto, realizou-se a visualização a “olho nu” do colo uterino com auxílio de um foco de luz fria (100 W) da marca Microem.

Na segunda etapa aplicou-se a solução de Lugol a 2% (VILI) sobre os mesmos locais com leitura imediata e auxílio do mesmo foco.

Após cada reagente se procedeu à visualização do colo uterino e fôrnices vaginais com Lupa da marca *Western* (aumento de 2x), ou seja, a magnificação da VIA (VIAM) e da VILI (VILIM) sendo essa última, uma modalidade inovadora e ainda não estudada na literatura.

O objetivo da utilização dos TIV não foi estabelecer o diagnóstico mas, distinguir as áreas com aspecto anormal daquelas de aspecto normal.

Todos os casos duvidosos e alterados dos TIV pelo 1º examinador e mais 18,5% dos TIV normais randomizados foram revistos pelo 2º examinador, utilizando-se de cegamento do mesmo para os resultados. Após isso, todos esses casos foram encaminhados à colposcopia.

#### **3.7.2.1 Resultados da VIA e VIAM**

Seguiram-se os critérios propostos pelo IARC para considerar um teste alterado ou não e recorrendo-se ao seu “Manual Prático para



Rastreamento da Neoplasia Cervical pela Inspeção Visual” (130) quando necessário.

A VIA e VIAM foram consideradas como negativas diante de áreas não acetoreativas, pálidas e mal definidas, branco azuladas, linha da JEC branca e saliente, áreas acetobranças angulares ou geograficamente longe da JEC ou do orifício externo do colo uterino (OEC) caso a JEC não fosse visualizada, acetobranqueamento em pólipos de colo uterino ou cistos de Naboth.

Foram consideradas positivas quando da presença visível de áreas acetobranças opacas, bem delimitadas, próximas da JEC ou na zona de transformação (ZT) ou ao redor do OEC caso a JEC não fosse visualizada, exceto o acetobranqueamento localizado no epitélio endocervical.

Os casos duvidosos/inconclusivos foram considerados como positivos, uma vez que se tratava de pacientes de rastreamento e também por esses testes serem de caráter subjetivo, diferentemente dos critérios do IARC que nesses casos consideram os testes como negativos.

### **3.7.2.2 Resultados do VILI e VILIM**

Consideraram-se a VILI e VILIM como resultados negativos quando o epitélio escamoso do colo uterino apresentasse coloração marrom ou preta uniforme e o epitélio colunar cor pálida, descorada ou parcialmente amarronzada (alaranjado) na zona de transformação, bem como áreas amarelo finas, mal definidas e não coradas pelo iodo localizadas longe da JEC ou caso essa não fosse visualizada, longe do OEC, com ou sem extensão para vagina.

Foram considerados resultados positivos quando da presença de áreas de coloração mostarda ou amarelo açafão bem definidas, densas, brilhantes e que estivessem próximas ou tocassem a JEC, ou ao redor do OEC, caso a JEC não fosse visualizada, e também áreas que ocupassem grande parte do colo uterino.

Os casos duvidosos/inconclusivos foram considerados como positivos decorrentes da subjetividade desses testes e por ter-se tratado de uma população de rastreamento, diferentemente dos critérios do IARC que nesses casos consideram os testes como negativos.

### 3.7.3 Coloscopia e biópsia

Os exames coloscópicos foram realizados com o aparelho da marca DF Vasconcelos com 5 aumentos e filtro verde, de acordo com as técnicas normatizadas para tal e para as biópsias utilizou-se pinça de Gaylor-Medina de 3 ou 5 mm e, posteriormente, a fixação do material em frascos com formol a 10%.

Procedeu-se a biópsia, mediante qualquer alteração coloscópica menor ou maior que incluiu: epitélio acetobranco, mosaico, pontilhado, alterações vasculares atípicas, orifícios glandulares espessados e áreas iodo negativas.

Todos os exames foram executados pelo próprio pesquisador, médico, qualificado e titulado pela Associação Brasileira de Patologias do Trato Genital Inferior e Coloscopia (ABPTGIC). Utilizou-se de cegamento do mesmo em relação aos resultados dos TIV e CO prévios.

### 3.7.4 Histopatológico

As amostras dos tecidos biopsiados fixadas em formol, foram embebidas em parafina e seccionadas numa espessura de 5  $\mu$ m pelo micrótomo, depois de coradas pela hematoxilina-eosina visualizadas pelo microscópio de luz, seguindo os procedimentos de rotina dos laboratórios.

Os resultados dos exames histopatológicos foram todos laudados pelo patologista responsável pelo laboratório “Anatomia Patológica” (1º observador) e também pertencente ao Laboratório de Patologia do HU-UFSC. Posteriormente, essas lâminas foram revisados por um patologista (2º observador) do Laboratório de Patologia do HU-UFSC e, nos casos de discordância entre os laudos desses 2 observadores, as amostras histológicas foram reexaminadas pelo 3º observador, também um patologista do Laboratório de Patologia do HU-UFSC. Não houve treinamento especial para estes examinadores, uma vez que pertenciam ao mesmo serviço e seguiam os mesmos critérios em relação às alterações morfológicas e estruturais para emissão dos laudos histológicos.

## 3.8 Controle de qualidade dos testes

O exame de coloscopia com biópsia dirigida, quando necessária, nesse estudo foi utilizado como primeiro método para controle do viés de diagnóstico tanto da CO como dos TIV alterados.

Foi utilizado o cegamento do examinador para controle do viés de diagnóstico.

Dentre aquelas que apresentaram CO e TIV normais pelo 1<sup>a</sup> observador, 18,5% foram randomizadas e reavaliadas pelo 2<sup>o</sup> observador de cada teste, uma patologista do HU-UFSC e o pesquisador principal, respectivamente, utilizando-se o cegamento dos mesmos. Posteriormente, procedeu-se a avaliação colposcópica dessa porcentagem de mulheres em função de questões logísticas locais de funcionamento da RFCCF não possibilitando assim, a avaliação colposcópica de todas as mulheres com os testes de rastreamento negativos.

A metodologia utilizada foi baseada em estudos como o LAMs (33) no qual 5% dos exames normais foram randomizados para colposcopia, assim como nas considerações da OMS de 2002 (55) a respeito da aplicação do padrão ouro em uma amostra estatisticamente significativa e aleatória das mulheres com um teste de rastreio negativo. Este procedimento reduz o viés de verificação consideravelmente, principalmente, se as correções adicionais forem feitas e conforme as considerações de Gaffikin et al. (56), dentre as quais, o emprego de procedimentos que garantam que a amostra de testes negativos que recebem a verificação seja realmente aleatória.

Então, a randomização foi realizada por meio de sorteio semanal de 2 protocolos com resultado negativo por página do livro de controle dos resultados do exame de Papanicolaou, mas, caso o protocolo sorteado apresentasse resultado da CO alterado ou algum TIV positivo passava-se para o protocolo seguinte, resultando na amostra final de 18,5%.

Procedeu-se o cegamento dos observadores tanto para a CO como para o HP com a finalidade de evitar o viés de diagnóstico e de observador. Nos casos em que houve discordância entre os 2 observadores foi solicitada releitura da lâmina pelo 3<sup>o</sup> observador.

O 1<sup>o</sup> observador, tanto da CO como do HP teve acesso aos dados clínicos das mulheres que constavam na ficha padronizada pelo Ministério da Saúde, porém, desconhecia qual era a lâmina que fazia parte do estudo. Já o 2<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> observadores não tiveram acesso aos dados clínicos e foram totalmente cegados em relação aos resultados de todos os exames anteriormente realizados (CO, TIV e HP).

### 3.9 Coleta e processamento dos dados

Após assinar o TCLE, as participantes responderam a um questionário fechado que foi preenchido pela pesquisadora auxiliar antes de ser realizada a coleta para CO e aplicação dos TIV. Todos os dados do questionário e os resultados dos testes constituíram-se no protocolo de pesquisa (Apêndice) que depois foram armazenados em um banco de dados criado no programa *Epidata Entry* versão 3.1.

Para análise dos dados foram utilizados os programas *Epidata Analyzis* versão 2.2.1.171e *OpenEpi* versão 2.3.

### 3.10 Análises dos dados

Foram verificadas a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo, as taxas de falsos negativos e as taxas de falsos positivos da CO e dos TIV separadamente e quando empregados em paralelo, em relação aos resultados da colposcopia e histopatologia que foram considerados o padrão de referência (padrão ouro) para os casos negativos e para os casos positivos, respectivamente.

Para análise desses parâmetros, a CO, TIV e HP foram dicotomizados em “presença” e “ausência” de neoplasia intra-epitelial escamosa de alto grau (NIC de alto grau).

Tanto na CO como no exame HP levou-se em consideração os laudos que foram coincidentes entre os 2 observadores ou caso discordantes, o que mostrou maior grau de lesão cérvico uterina, após revisão pelo 3º observador para condução do caso.

Para análise dos testes em paralelo consideraram-se como os verdadeiros positivos (VP) todos os casos que apresentaram um ou mais testes de rastreamento (CO e/ou TIV) alterados e que após a biópsia colpodirigida apresentou NIC de alto grau como resultado do HP.

Os verdadeiros negativos (VN) foram considerados os casos que apresentaram todos os testes de rastreamento normais e aqueles que depois de randomizados para colposcopia apresentaram-na dentro da normalidade.

		DOENÇA NO PADRÃO OURO		
TESTES DE RASTREIO			Total	
	PRESENTE	AUSENTE		
POSITIVO	VP	FP	VP + FP	
NEGATIVO	FN	VN	FN + VN	
Total	VP + FN	FP + VN	VP + FP + FN + VN	

**Figura 14:** Possíveis resultados de um teste diagnóstico para identificar uma doença.

VP= verdadeiros positivos; VN= verdadeiros negativos; FN= falsos negativos; FP= falsos positivos.

Os falsos positivos (FP) foram aqueles que apresentaram um ou mais teste de rastreamento positivo e que após avaliação colposcópica apresentaram-na como normal ou quando alterada, o resultado do HP da biópsia não demonstrou a presença de NIC de alto grau e sim de NIC 1 ou patologia benigna.

Consideraram-se como falsos negativos (FN) os casos entre os 18,5% randomizados cujo resultado foi negativo em todos os testes de rastreamento e que após a biópsia colpodirigida apresentaram resultado no HP de NIC de alto grau.

Foi utilizada estatística descritiva através de medidas de tendência central e dispersão, e analítica com utilização do teste do Qui-quadrado de Pearson para comparação das proporções. Adotou-se como significativo o valor  $p < 0,05$  e os intervalos de confiança (IC) de 95%. Foram utilizados os valores de Kappa para verificar a concordância entre os observadores para os TIV, CO e HP.

### 3.11 Limitações do método

O estudo apresentou as seguintes limitações metodológicas:

- Não foi possível averiguar 100% dos casos que apresentaram todos os testes de rastreamento negativos podendo isso, ter ocasionado certo grau de viés de verificação/diagnóstico,

proporcionando um aumento dos casos de VN e diminuição dos casos de FN e assim, superestimando os parâmetros diagnósticos dos testes.

- Como o 2º observador (médico) dos TIV foi quem treinou o 1º observador (técnica de enfermagem), isso pode ter ocasionado viés de aplicabilidade, especialmente nos casos de TIV classificados como duvidosos que talvez, possam ter sido considerados de maneira diferente entre esses.
- Não foi possível a comparação e conseqüente verificação da concordância do exame colposcópico, uma vez que foi realizado apenas pelo 1º observador que é médico especializado em colposcopia.
- O 3º observador da CO reavaliou apenas os casos discordantes, ou seja, os que provavelmente, foram mais difíceis de avaliar corretamente, podendo ter interferido no cálculo dos valores do Kappa.
- Foi utilizada lupa com aumento de 2x, diferentemente dos outros estudos que utilizaram aumento de 4x e, portanto, podendo ter ocasionado diminuição da precisão das alterações vistas pela VIAM e VILIM, possibilitando mais casos duvidosos e resultados FP para ambas as modalidades.
- Não houve treinamento e/ou capacitação prévios, específicos para o estudo tanto para a citotécnica como para os patologistas, possibilitando maiores discordâncias na classificação sem relação à CO e talvez, em menor proporção para a HP.
- Como os casos duvidosos, diferentemente dos critérios do IARC foram considerados positivos, isso pode ter ocasionado uma diminuição dos VPP dos TIV e da aplicação em paralelo com a CO ampla.

### **3.12 Variáveis e categorizações**

#### **3.12.1 Variável dependente**

A variável considerada dependente (desfecho) nesse estudo foi a neoplasia intra-epitelial escamosa de alto grau (NIC 2 e 3) no exame histopatológico e os resultados da CO e TIV como variáveis independentes.

O padrão ouro de comparação foi categorizado de acordo com a nomenclatura NIC de Richart e recomendada pela OMS para laudos histológicos em: cervicite e/ou metaplasia escamosa; neoplasia intra-epitelial cervical leve ou grau 1 e/ou efeito citopático compatível com HPV (NIC 1); neoplasia intra-epitelial cervical moderada (NIC 2) e a neoplasia intra-epitelial cervical grave ou carcinoma *in situ* (NIC 3); carcinoma escamoso micro invasor; carcinoma escamoso invasor; adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasor.

### 3.12.2 Variáveis independentes

#### 3.12.2.1 Testes de rastreamento

A CO foi categorizada de acordo com a nomenclatura brasileira para laudos de citologia (68) padronizados pelo INCA conforme o Sistema Bethesda de 2001 (66) quanto à satisfatoriedade da amostra em: satisfatório ou insatisfatório; e quanto ao resultado em: normal (bacilos de Döderlein, metaplasia e alterações benignas reparativas/inflamatórias), atipia escamosa de significado indeterminado – possivelmente não neoplásica ou reparativa (ASC-US), atipia escamosa de significado indeterminado – não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H), atipia glandular de significado indeterminado – possivelmente não neoplásica (AGC-US), atipia glandular de significado indeterminado - não podendo excluir lesão de alto grau (AGC-H), células atípicas de origem indefinida - possivelmente não neoplásicas (AIO-US) e células atípicas de origem indefinida - não podendo excluir lesão de alto grau (AIO-H), lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL), lesão intra-epitelial escamosa de alto grau, não podendo excluir micro invasão (HSIL-M), carcinoma epidermóide invasor, adenocarcinoma *in situ* (AIS) e adenocarcinoma invasor (cervical, endometrial, sem outras especificações) e outras neoplasias malignas.

Para a análise dos parâmetros diagnósticos, a CO foi categorizada sob a forma de quatro critérios:

1. Critério Amplo: CO positiva englobou todas as alterações (ASC-US, ASC-H, AGC, AIO, LSIL, HSIL, HSIL-M e câncer invasivo) e negativa, as alterações benignas reparativas/inflamatórias. Esse critério é o utilizado pelo INCA no Programa de Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino.

2. Critério Médio: CO positiva englobou as alterações a partir do ASC-H e considerou como negativa, ASC-US e as alterações benignas reparativas/inflamatórias.
3. Critério Intermediário: CO positiva englobou as AGC, LSIL, HSIL, HSIL-M e câncer invasivo e como negativa, as demais alterações (ASC-US, ASC-H, AIO e alterações benignas reparativas/inflamatórias).
4. Critério Restrito: CO positiva foi considerada como apenas as HSIL, HSIL-M e câncer invasivo e negativa as demais alterações (ASC-US, ASC-H, AIO, AGC, LSIL e alterações benignas reparativas/inflamatórias);

Os testes de inspeção visual foram categorizados como: positivo e negativo (inclui o teste iodo claro para VILI e VILIM).

A colposcopia seguiu a nova nomenclatura da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) Rio, 2011 como: adequada ou inadequada por, achados normais (normal e sugestiva de metaplasia), achados anormais de grau menor (sugestiva de baixo grau), achados anormais de grau maior (sugestiva de alto grau), suspeita de invasão e miscelânea (achados vários) (113).

### **3.12.2.2 Variáveis sócio-demográficas e comportamentais**

A procedência no momento da 1ª consulta foi referente aos municípios de residência das participantes, pertencentes à região da Grande Florianópolis: Antônio Carlos, Biguaçu, Florianópolis, Governador Celso Ramos, Palhoça, Santo Amaro da Imperatriz e São José.

A faixa etária foi categorizada a cada 10 anos a partir dos 20 anos em: menor que 20 anos, entre 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos e igual ou acima de 50 anos.

A idade de risco foi classificada de acordo com a faixa etária de risco preconizada desde 1988, pelo Ministério da Saúde e pelo INCA para rastreamento com o Papanicolaou, que são as mulheres entre 25-64 anos, dado que permanece atual e de acordo com as recomendações dos principais programas internacionais (17). Então, considerou-se a faixa etária abaixo de 24 anos, entre 25 – 64 anos e acima de 65 anos.

A cor da pele foi definida pela participante e categorizada de forma qualitativa em branca, preta, parda, amarela e outras.



O estado civil foi definido pela mulher no momento da 1ª consulta como solteira, casada, divorciada, viúva (com parceiro ou sem parceiro).

O grau de escolaridade foi classificado com base na Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional nº 9.394 de 20 de dezembro de 1996, estabelecida pelo governo federal como: nenhum ou analfabeta, baixo que inclui o ensino fundamental completo ou incompleto (1ª a 8ª séries), médio que inclui o ensino médio completo ou incompleto (9ª a 11ª séries) e alto que inclui o ensino superior completo ou incompleto (131).

Para definir a coitarca levaram-se em consideração os critérios da OPAS que definem a adolescência como o período que vai dos 10 aos 19 anos sendo subdividida em pré-adolescência (10 - 14 anos) e adolescência propriamente dita (15 - 19 anos), no qual a mulher ainda não completou seu desenvolvimento do ponto de vista anatômico, fisiológico e psicológico, e durante o qual se aceleram o desenvolvimento cognitivo e a estruturação da personalidade, bem como as transformações sociais (132). Portanto, a coitarca precoce foi definida como o início das atividades sexuais em idade inferior a 15 anos, normal entre 15 - 19 anos e tardia quando ocorreu acima dos 20 anos

A história de DST foi confirmada quando relatado qualquer episódio de doença sexualmente transmissível, passado ou atual na vida da mulher. Também se definiu o tipo de DST quando essa foi confirmada e recordada: HPV vulvar, Sífilis, Bacteriana (Gonorréia, Clamídia, Ureaplasma e/ou Micoplasma), Trichomoníase, Herpes Genital, Hepatite B, HIV e não lembra.

O tabagismo foi categorizado como “sim” (fumante e ex-fumante) e “não” (as que nunca fumaram), no momento da consulta. O grau de tabagismo foi classificado de acordo com o número de cigarros fumados por dia em: nenhum (zero), baixo (1 - 5/dia), médio (6 - 10/dia) e alto ( $\geq 11$ /dia).

O tempo decorrido da última colpocitologia foi classificado como: nunca fez, menor ou igual a 1 ano, 2 anos e 3 anos ou mais.

A imunossupressão foi considerada como “sim” para as mulheres que apresentavam algum comprometimento do sistema imunológico até o momento da consulta. A causa da imunossupressão foi categorizada como decorrente de doença (por exemplo: HIV, Lúpus) ou de tratamento medicamentoso (uso de corticosteróides, imunossupressores).

A anticoncepção foi definida conforme o tipo de método utilizado pela mulher até o momento do estudo em: nenhuma/natural, hormonal (via oral, vaginal, transdérmico ou injetável), DIU, cirúrgico (laqueadura tubária ou vasectomia), barreira (condom feminino ou masculino). Já o uso de anticoncepcional hormonal foi qualitativamente considerado como “sim” para àquelas que o utilizam tanto por via oral, intramuscular, vaginal ou transdérmico e “não” para as usuárias de outros métodos (condom, laqueadura tubária, vasectomia, DIU e outros) ou de nenhum método contraceptivo no momento da consulta.

O uso de condom (masculino ou feminino) foi classificado de acordo com a frequência do uso em: sim/sempre, não/nunca e às vezes.

Em relação ao número de parceiros (total) na vida referido pela participante na 1ª consulta, esse foi categorizado numericamente em 1, 2, 3, 4 ou mais.

O número de gestações foi numericamente categorizado em: zero, 1, 2, 3 ou mais.

Foi considerada nulípara a mulher que nunca pariu, quer tenha sido via vaginal ou por cesariana; primípara a mulher que pariu uma vez; secundípara, a que o fez por duas vezes e múltíparas, aquelas que pariram três ou mais vezes (133).

A via de parto foi dicotomizada em via vaginal e via abdominal (cesariana), as quais foram quantitativamente categorizadas em: zero, 1, 2, 3 ou mais.

A ocorrência de aborto foi numericamente descrita como: zero, 1, 2, 3 ou mais.

Foram dicotomizadas em “sim” e “não” a presença ou ausência das seguintes variáveis: menopausa, dispareunia, sinusorragia, cauterização e efeito colateral.

### **3.13 Questões éticas**

O presente estudo, projeto N° 681/10 e FR-324057 foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC) em 26 de abril de 2010 (Anexo).

## 3.14 Fluxograma de estudo

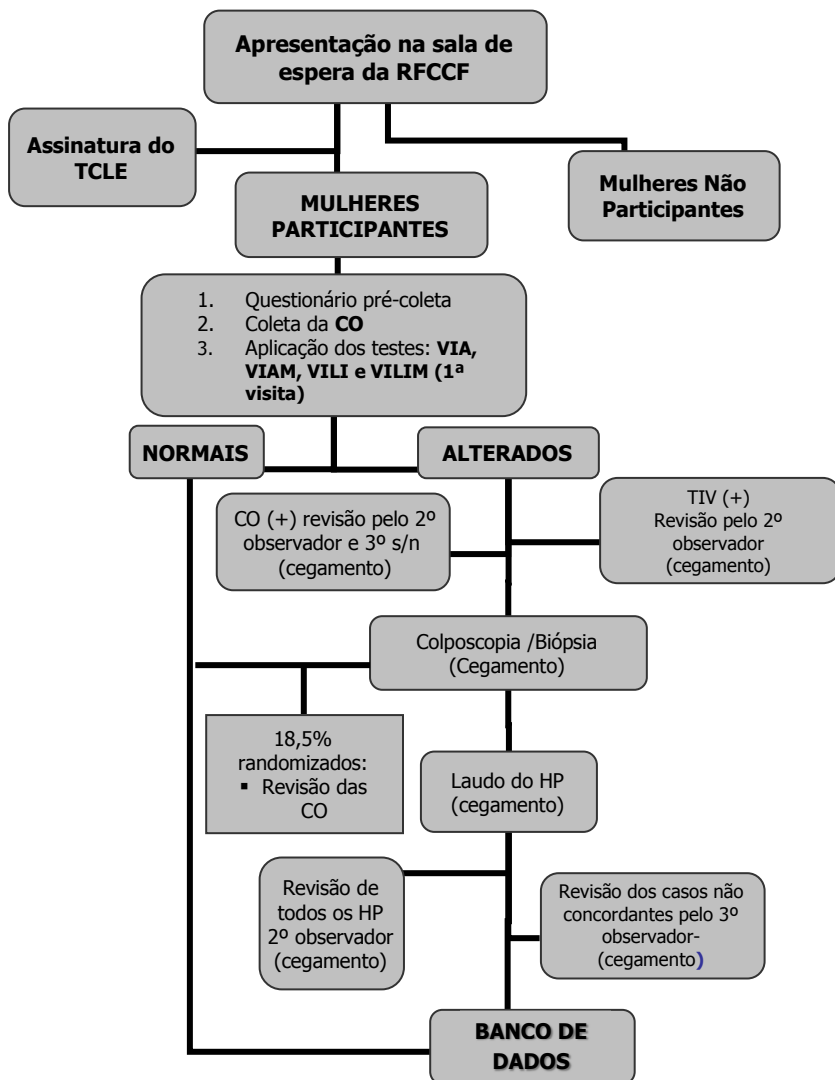


Figura 15 - Fluxograma do estudo na RFCCF.

O estudo compreendeu as seguintes etapas:

1. Exposição do projeto de estudo para a direção, voluntárias e funcionárias da RFCCF (realizado em 25 de setembro de 2009);
2. Treinamento e capacitação da técnica de enfermagem (1ª observador dos TIV) de 25 de setembro de 2009 a 28 de maio de 2010 com relação à coleta da colpocitologia, execução e interpretação dos testes de inspeção visual (TIV) baseadas no Manual do IARC.
3. Seleção dos profissionais para realização e leitura dos exames de CO e HP:
  - CO - 1 citotécnica (1º observador) voluntária da RFCCF e funcionária do Laboratório de Citopatologia *Ltda*, e 2 médicas patologistas sendo uma do Laboratório de Patologia do HU-UFSC (2º observador) e a outra do Laboratório de Citopatologia *Ltda*. (3º observador).
  - HP: 1 médico patologista (1º observador) do Laboratório Anatomia Patológica conveniado da RFCCF; e 2 médicas patologistas (2º e 3º observadores) do Laboratório de Patologia do HU-UFSC.
4. Submissão e aprovação em 26-04-2010 do projeto pelo CEPESH-UFSC.
5. Início do Projeto após aprovação do estudo pelo CEPESH-UFSC com treinamento das voluntárias participantes sobre:
  - Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).
  - Entrega de resultados da CO.
  - Agendamento para colposcopia/biópsia.
6. Reavaliações semanais pelo pesquisador principal (2º observador) das pacientes cuja execução dos TIV pelo 1º observador foi positiva e de 18,5% dos testes considerados negativos por meio de randomização utilizando-se de cegamento do mesmo.

7. Revisão de todas as lâminas de CO alteradas laudadas pela citotécnica da RFFCF (1º observador), daquelas em que os TIV foram positivos e de 18,5% daquelas cuja CO e TIV apresentaram-se normais por meio de randomização pelo 2º observador (médica patologista do HU-UFSC). No caso de discordância entre os laudos, revisão pelo 3º observador (médica patologista do HU-UFSC) utilizando-se de cegamento dos mesmos.
8. Realização das colposcopias e biópsias (se necessárias) pelo pesquisador principal quando da alteração de qualquer um dos testes de rastreamento e de 18,5% das pacientes com CO e TIV negativos por meio de randomização e cegamento do examinador em relação ao resultado dos exames.
9. Encaminhamento do material de todas as biópsias para análise histológica pelo 1º observador seguida pelo 2º observador e em casos de discordância entre os laudos do HP, revisão pelo 3º observador adotando o cegamento dos mesmos.
10. Arquivamento das fichas e digitação das mesmas no banco de dados.
11. Arquivamento dos TCLE por 5 anos.
12. Orientações e encaminhamentos ao ambulatório de Patologia Cervical do HU-UFSC das mulheres com NIC de Alto Grau (NIC 2 ou 3) ou câncer no HP para reavaliação, tratamento especializado e consecutivos controles.



## **4 RESULTADOS**

### **4.1 Resumo do estudo**

Foram analisadas 882 mulheres que apresentaram alteração em 4,9% da CO e em 13,8% dos TIV dos quais, aproximadamente 10% de cada modalidade (VIA,VIAM, VILI e VILIM), separadamente, apresentaram alteração (figura 12).

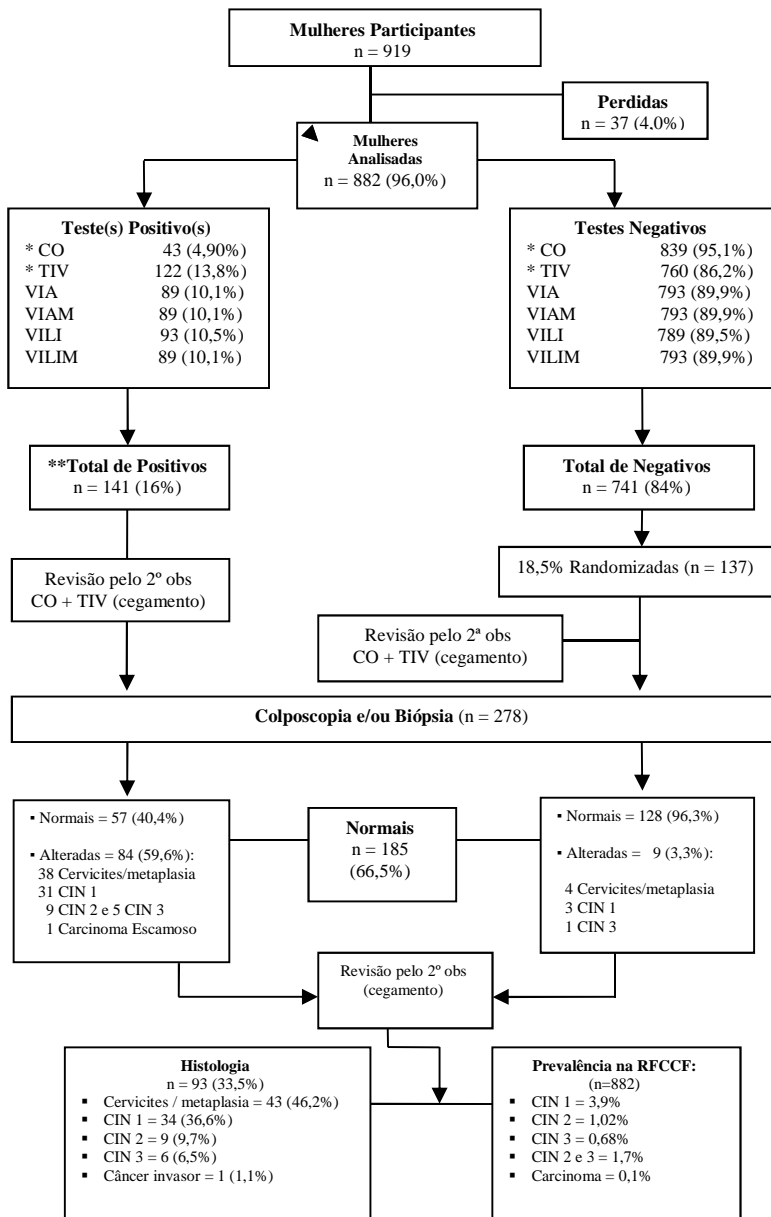
No total foram 16% de testes de rastreamento alterados e 84% normais dos quais, 18,5% foram randomizados para avaliação colposcópica.

A colposcopia apresentou resultado normal em 66,5% dos casos avaliados no total (testes positivos e 18,5% dos negativos randomizados) e sugestivo de alteração em 33,5%, os quais foram submetidos à biópsia dirigida e obtiveram-se os seguintes resultados no exame histopatológico: 46,2% cervicites/metaplasia; 36,6% NIC 1; 9,7% NIC 2; 6,5% NIC 3 e 1,1% Carcinoma Escamoso Invasor.

A prevalência das patologias cervicais HPV induzidas entre as mulheres que participaram do estudo na RFCCF foi: 3,9% de NIC 1; 1,02% de NIC 2; 0,68% de NIC 3; 1,7% de NIC de alto grau e 0,1% de Carcinoma Escamoso Invasor. Portanto, quase 2% das mulheres analisadas nesse estudo apresentaram-se com lesões precursoras do câncer de colo uterino.

### **4.2 Diferenças entre as mulheres incluídas e excluídas do estudo**

Para todos os fatores considerados como possível risco para o desenvolvimento das lesões precursoras e câncer do colo uterino, não houve diferenças estatisticamente significativas (valores de  $p>0,05$ ) entre as mulheres que foram avaliadas no presente estudo daquelas que foram excluídas, uma vez que não completaram a seqüência dos testes de rastreamento, exceto para o estado civil ( $p=0,02$ ) referido por essas no momento do preenchimento do questionário na 1ª consulta (tabela 1). Tal fato pode ter sido decorrente talvez, de viés de informação onde mulheres que tinham união estável consideravam-se como casadas e outras se consideravam solteiras.



**Figura 16** – Resumo do estudo.

\* CO (+) ≥ ASC-US e CO (-) alterações benignas / reparativas / inflamatórias e metaplasia

\* TIV (+) = VIA ou VIAM ou VILI ou VILIM positivos para CIN ≥2; e TIV (-) = VIA, VIAM, VILI e VILIM negativos.

\*\* Pelo menos 1 dos testes alterados.



**Tabela 1** - Características de risco das mulheres incluídas e excluídas no estudo.

Características	Total	Incluídas		Excluídas		p $\chi^2$
		n	%	n	%	
<b>Faixa etária</b>						
< 20 anos	94	89	10,1	5	13,5	0,09
20-29 anos	329	309	35,1	20	54,1	
30-39 anos	254	246	27,9	8	21,6	
40-49 anos	170	167	19,0	3	8,1	
> 50 anos	71	70	7,9	1	2,7	
<b>Coitarca precoce</b>						
≤15 anos	281	267	30,3	14	37,8	0,33
> 15 anos	638	615	69,7	23	62,2	
<b>Estado civil</b>						
Solteira	321	299	34,1	22	59,5	0,02
Casada	514	501	57,2	13	35,1	
Divorciada	65	64	7,3	1	2,7	
Viúva	13	12	1,4	1	2,7	
<b>Grau de escolaridade</b>						
Nenhum (Analfabeta)	22	22	2,5	0	0,0	0,11
Baixo (1ª-9ª série)	333	325	36,8	8	21,6	
Médio (10ª-12ª série)	445	424	48,1	21	56,8	
Alto (superior)	119	111	12,6	8	21,6	
<b>Nº de Gestação</b>						
Zero	306	287	32,5	19	51,4	0,09
1	223	218	24,7	5	13,5	
2	181	174	19,7	7	18,9	
3 ou mais	209	203	23,0	6	16,2	
<b>Paridade</b>						
Nulípara	339	319	36,2	20	54,1	0,10
Primípara	265	260	29,5	5	13,5	
Secundípara	188	181	20,5	7	18,9	
Múltípara	127	122	13,8	5	13,5	
<b>Tabagismo</b>						
Não	740	713	80,8	27	73,0	0,24
Sim	179	169	19,2	10	27,0	
<b>Anticoncepção hormonal</b>						
Não	450	436	49,4	14	37,8	0,17
Sim	469	446	50,6	23	62,2	
<b>Uso de Condom</b>						
Não	754	720	81,6	34	91,9	0,11
Sim/sempre	165	162	18,4	3	8,1	
<b>Nº de parceiros na vida</b>						
1	294	288	32,7	6	16,2	0,13
2	176	169	19,2	7	18,9	
3	139	133	15,1	6	16,2	
4 ou mais	310	292	33,1	18	48,6	
<b>DST na vida</b>						
Não	858	823	93,3	35	94,6	0,76
Sim	61	59	6,7	2	5,4	
<b>Imunossupressão</b>						
Ausente	899	862	97,7	37	100,0	0,35
Presente	20	20	2,3	0	0,0	

### 4.3 Características das mulheres avaliadas

A média de idade das mulheres que participaram do estudo foi de 32,9 anos (IC 95% = 32,1-33,6). A menarca ocorreu em média aos 12,8 anos (IC 95% = 12,7-12,9) e o início das atividades sexuais aos 16,8 anos (IC 95% = 16,6-17,1).

**Tabela 2** - Aspectos sócio-demográficos das mulheres avaliadas no estudo.

<b>Aspectos sócio-demográficos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Procedência</b>		
Antônio Carlos	3	0,1
Biguaçu	24	2,7
Florianópolis	723	81,9
Gov. Celso Ramos	10	1,1
Palhoça	33	3,7
Santo Amaro da Imperatriz	3	0,3
São José	86	9,8
<b>Faixa etária</b>		
< 20 anos	89	10,1
20-29 anos	310	35,1
30-39 anos	246	27,9
40-49 anos	167	19,0
≥ 50 anos	70	7,9
<b>Idade de risco *</b>		
< 25 anos	238	27,0
25 – 64 anos	639	72,4
> 64 anos	5	0,6
<b>Estado civil</b>		
Solteira	299	34,1
Casada	501	57,2
Divorciada	64	7,3
Viúva	12	1,4
<b>Grau de escolaridade</b>		
Nenhum (analfabeta)	22	2,5
Baixo (1 <sup>a</sup> -9 <sup>a</sup> série)	325	36,8
Médio (10 <sup>a</sup> -12 <sup>a</sup> série)	424	48,1
Alto (superior)	111	12,6
<b>Cor da pele</b>		
Branca	766	86,8
Preta	66	7,5
Parda	43	4,9
Amarela	2	0,2
Outras	5	0,6

Aproximadamente 82% das mulheres foram procedentes de Florianópolis, seguidas conforme a proximidade territorial por São José (9,8%), Palhoça (3,7%) e Biguaçu (2,7%) (Tabela 2).

A maioria era casada (57,2%) e estavam dentro da faixa etária de risco de 25-64 anos (72,4%) preconizada pelo INCA como população alvo para rastreamento com a CO sendo que 63% tinham entre 20 - 40 anos.

O grau de escolaridade apresentado pela maioria das mulheres foi o médio (48,1%) seguido pelo baixo (36,8%) e as caucasianas foram a grande maioria (86,8%).

A coitarca precoce (abaixo dos 15 anos) ocorreu em 15% sendo que a maioria (70%) teve início sexual entre 15-19 anos (tabela 3) e tendo em média 4 (IC 95% 3,5-4,7) parceiros durante a vida.

A contraceção hormonal foi o método preferido pelas mulheres (50,6%) e apenas 32,7% usavam preservativos em todas as relações sexuais.

Cerca 6,7% apresentou uma DST na vida dentre as quais, a mais prevalente foi o HPV vulvar (54,2%) e apenas 2,3 % apresentou imunossupressão sendo a maior parte decorrente por doença (70%).

Aproximadamente 14% da amostra avaliada foram de fumantes e 5% ex-fumantes, as quais apresentaram 8% de alto grau de tabagismo, ou seja, fumavam mais de 11 cigarros ao dia.

Ao se verificar o tempo de realização da última colpocitologia, 11,6% nunca havia realizado até então, 22% estava há 3 ou mais anos sem realizá-la e 41% a tinha realizado há menos de 1 ano. Portanto, 33,6% das mulheres não estavam em dia com a sua CO.

Em relação aos antecedentes obstétricos, 32,6% da amostra eram nuligestas e 67,4% tiveram 1 ou mais gestações das quais 19% terminaram em abortamento. A taxa de paridade foi diminuindo à medida que o número de episódios de parto foi aumentando, ou seja, passaram de 29,5% de primíparas para 13,8% de múltíparas, assim como, as taxas de parto normal (23,5% para 11,6%) e de cesariana (13,7% para 2,4%). No total a taxa de parto vaginal foi de 49,4% contra 23,2% de cesariana.

Apenas 7,7% das mulheres avaliadas eram menopausadas, 7,3% referiram episódio de sinusorragia, 16,9% queixaram-se de dispareunia e 12% realizaram eletrocauterização da cérvix não decorrente de lesão HPV induzida, anteriormente à 1ª consulta.

Somente 10 participantes (1,1%) referiram “ardência” como efeito colateral dos TIV.

**Tabela 3** – Fatores de risco comportamentais, clínicos, ginecológicos e obstétricos.

<b>Histórico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Histórico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Coitarca</b>			<b>Tempo da última CO</b>		
< 15 anos	132	15,0	Nunca fez	102	11,6
15-19 anos	617	70,0	≤ 1 ano	362	41,0
≥ 20 anos	133	15,0	2 anos	225	25,5
<b>Nº.parcheiros na vida</b>			3 anos ou mais	193	21,9
1	288	32,7	<b>Gestação</b>		
2	169	19,2	Zero	287	32,6
3	133	15,1	1	218	24,7
4 ou mais	292	33,0	2	174	19,7
<b>Anticoncepção</b>			3 ou mais	203	23,0
Nenhuma/natural	182	20,6	<b>Paridade</b>		
Hormonal	446	50,6	Nulípara	319	36,2
DIU	27	3,0	Primípara	260	29,5
Cirúrgico	81	9,2	Secundípara	181	20,5
Barreira	146	16,6	Multipara	122	13,8
<b>Uso de Condom</b>			<b>Parto vaginal</b>		
Não/nunca	162	18,4	Zero	447	50,6
Sim	288	32,7	1	207	23,5
Às vezes	432	48,9	2	126	14,3
<b>DST na vida</b>			3 ou mais	102	11,6
Não	823	93,3	<b>Cesariana</b>		
Sim	59	6,7	Zero	677	76,8
<b>Tipo de DST</b>			1	121	13,7
HPV vulvar	32	54,2	2	63	7,1
Sífilis	4	6,8	3 ou mais	21	2,4
Bacteriana *	2	3,4	<b>Abortos</b>		
Trichomonas	5	8,5	Zero	714	81,0
Herpes genital	3	5,1	1	120	13,6
Hepatite B	3	5,1	2	32	3,6
HIV	5	8,5	3 ou mais	16	1,8
Não lembra	5	8,5	<b>Menopausada</b>		
<b>Tabagismo</b>			Não	814	92,3
Não	713	80,8	Sim	68	7,7
Sim	125	14,2	<b>Dispareunia</b>		
Ex-fumante	44	5,0	Não	733	83,1
<b>Grau de tabagismo</b>			Sim	149	16,9
Zero	712	80,8	<b>Sinusorragia</b>		
Pouco (1 – 5 /dia)	55	6,2	Não	818	92,7
Médio (6 – 10 /dia)	44	5,0	Sim	64	7,3
Muito (> 11 /dia)	70	8,0	<b>Cauterização</b>		
<b>Imunossupressão</b>			Não	776	88,0
Ausente	862	97,7	Sim	106	12,0
Presente	20	2,3	<b>Efeito</b>		
<b>Causa da imunossupressão</b>			<b>Colateral dos TIV</b>		
Doença	14	70,0	Não	872	98,9
Medicação	6	30,0	Sim/ardência	10	1,1

\* Gonorréia / Clamídia / Micoplasma / Ureaplasma.

#### 4.4 Prevalência das lesões HPV induzidas

Na RFCCF a prevalência total de neoplasia intra-epitelial cervical de baixo grau ou seja, infecção pelo HPV na cérvix uterina foi de 3,9% e a de alto grau consideradas as precursoras do câncer cervical foi de 1,7% (tabela 4).

O município de Florianópolis foi o que obteve a prevalência mais alta tanto para NIC de baixo grau (11,3%) como de alto grau (3,0%), uma vez que foi de onde se procedeu a maioria das mulheres do estudo. A prevalência de ambas as patologias foram inferiores à Florianópolis e praticamente similares entre os demais municípios.

**Tabela 4** – Prevalência das neoplasias intra-epiteliais cervicais na RFCCF e segundo município de residência.

Procedência	Histopatológico				
	Casos de NIC n	NIC de Baixo grau		NIC de Alto grau	
		n	%	n	%
<b>RFCCF</b>	49	34	3,9	15	1,7
Antônio Carlos	0	0	0,0	0	0,0
Biguaçu	2	1	0,1	1	0,1
Florianópolis	39	28	11,2	11	3,0
Gov. Celso Ramos	2	2	0,2	0	0,0
Palhoça	3	1	0,1	2	0,2
São José	3	2	0,2	1	0,1

N total = 882

NIC: neoplasia intra-epitelial cervical;

NIC de baixo grau = NIC 1;

NIC de alto grau = NIC 2 e 3;

RFCCF: Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis.

#### 4.5 Média de idade das mulheres conforme achados histopatológicos

Do total de mulheres biopsiadas 46,2% apresentaram patologia benigna e 36,6% NIC de baixo grau (tabela 5). As portadoras de NIC de alto grau que corresponderam a 16,1% dos laudos histopatológicos apresentaram média de idade de 31,1 anos (IC 95% 26,8-35,4), não havendo diferença estatística entre os graus, ou seja, entre NIC 2 e NIC 3 e nem mesmo com a NIC de baixo grau onde a média de idade foi de 28,8 anos. A única participante que apresentou Carcinoma Escamoso Invasor tinha 45 anos.

**Tabela 5**– Prevalência e média de idade das mulheres, segundo os resultados histopatológicos.

<b>Resultado da Histopatologia</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Média de Idade</b>	<b>IC 95%</b>
Cervicite e/ou metaplasia	43	46,2	27,7	(25,0-30,4)
NIC de Baixo Grau	34	36,6	28,8	(25,3-32,2)
NIC de Alto grau	15	16,1	31,1	(26,8-35,4)
NIC 2	9	9,7	30,7	(23,3-38,0)
NIC 3	6	6,5	31,7	(26,7-36,6)
Carcinoma Escamoso Invasor	1	1,1	45,0	-
Total	93	100,0		

NIC: neoplasia intra-epitelial cervical;

NIC de baixo grau = NIC 1;

NIC de alto grau = NIC 2 e 3.

#### 4.6 Quadrantes e epitélios comprometidos da cérvix uterina

**Tabela 6** - Quadrantes e epitélios cervicais comprometidos pelas lesões do colo uterino segundo resultado da histopatologia.

Quadrantes comprometidos	Total	Cervicite e/ou Metaplasia		NIC de Baixo Grau		NIC de Alto Grau		Carcinoma Invasor	
		n	%	n	%	n	%	n	%
		<b>QSD</b>	12	7	54,5	4	36,4	1	9,1
<b>QSE</b>	8	5	62,5	1	12,5	2	25,0	-	-
<b>QID</b>	1	1	100,0	-	-	-	-	-	-
<b>QIE</b>	2	-	-	2	100,0	-	-	-	-
<b>QS</b>	34	20	58,8	11	32,4	3	8,8	-	-
<b>QI</b>	2	-	-	-	-	2	100,0	-	-
<b>QLD</b>	3	2	66,7	1	33,3	-	-	-	-
<b>QLE</b>	3	1	33,3	2	66,7	-	-	-	-
<b>Todos Q</b>	28	7	25,0	13	66,6	7	25,0	1	3,6

<b>Epitélios comprometidos</b>									
<b>Ectocervical</b>	60	33	55,0	23	38,3	4	6,7	0	0,0
<b>Endocervical</b>	14	4	28,6	6	42,9	4	28,6	0	0,0
<b>Ambos</b>	19	6	31,6	5	26,3	7	36,8	1	5,3
<b>Total</b>	93	42	45,7	34	37,0	15	16,3	1	1,1

NIC: neoplasia intra-epitelial cervical; NIC de baixo grau = NIC 1; NIC de alto grau = NIC 2 e 3; Q: quadrantes; QSD: quadrante superior direito; QSE: quadrante superior esquerdo; QID: quadrante inferior direito; QIE: quadrante inferior esquerdo; QS: quadrantes superiores; QI: quadrantes inferiores; QLD: quadrantes laterais direitos; QLE: quadrantes laterais esquerdos.

As lesões de NIC de alto grau encontradas no estudo comprometeram em sua maioria todos os quadrantes da cérvix uterina (n=7) seguidos, numericamente pelos quadrantes superiores, superior *esquerdo e quadrantes inferiores* (tabela 6). *Apenas uma lesão* comprometeu o quadrante superior direito. As NICs de baixo grau também se estenderam na sua maioria a todos os quadrantes, seguidos pelos quadrantes superiores inclusive, ambos os epitélios estiveram comprometidos em 36,8% das vezes pela NIC de alto grau seguido pelo endocervical.

#### **4.7 Concordância entre os testes de rastreamento e o padrão ouro**

Todas as amostras do presente estudo foram consideradas 100% satisfatórias, ou seja, continha representação na lâmina de células do epitélio ectocervical, endocervical e/ou metaplásicas, segundo o 1º observador para CO.

No entanto, do total de resultados da CO considerados como normais, 32,1% corresponderam a NIC de baixo grau e 17,9% a NIC de alto grau no padrão ouro e os laudados como inflamatórios 32,4% foram de NIC de baixo grau e 2,7% de NIC de alto grau no exame histopatológico (tabela 7). Portanto, a concordância cito-histológica foi baixa, o que ocasionou uma alta taxa de resultados falsos negativos para CO quando considerada normal ou inflamatória.

A maioria dos casos de ASC-US (75%) correspondeu a NIC de baixo grau na HP. Já os resultados de ASC-H foram 50% correlacionadas com NIC de baixo grau, apenas 1 resultado correlacionou-se com NIC de alto grau, 1 com laudo normal no exame histopatológico e outro com o único caso de câncer da amostra.

Dentre as LSIL na colpocitologia, 42,9% foram concordantes com NIC de baixo grau no padrão ouro e 42,9% com NIC de alto grau tendo ocorrido apenas 1 resultado falso positivo correspondente a patologia benigna.

A grande maioria das CO com resultados de HSIL (71,4%) concordaram com o laudo do exame HP de NIC de alto grau e 2 casos foram de falsos positivos.

Em relação aos 78 TIV positivos, 53,8% corresponderam a casos verdadeiros positivos (15,4% de NIC de alto grau, 37,2% de NIC de baixo grau e 1,2% de câncer), e 46,2% de falsos positivos com diagnóstico benigno. Já os 15 casos de TIV negativos, 46,7% corresponderam a verdadeiros negativos com diagnóstico de patologia



benigna, mas, 53,3% (33,3% de NIC de baixo grau e 20% de NIC de alto grau) foram de casos falsos negativos.

**Tabela 7** - Concordância entre os resultados da colpocitologia e dos testes de inspeção visual com a histopatologia.

<b>Resultados da Histopatologia</b>									
<b>Resultados da CO</b>	<b>Total</b>	<b>Cervicite e/ou Metaplasia</b>		<b>NIC de Baixo Grau</b>		<b>NIC de Alto Grau</b>		<b>Carcinoma Invasor</b>	
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Normal</b>	28	14	50,0	9	32,1	5	17,9	0	0,0
<b>Inflamatório</b>	37	24	64,9	12	32,4	1	2,7	0	0,0
<b>ASC-US</b>	8	2	25,0	6	75,0	0	0	0	0,0
<b>ASC-H</b>	6	1	16,7	3	50,0	1	16,7	1	16,7
<b>LSIL</b>	7	1	14,3	3	42,9	3	42,9	0	0,0
<b>HSIL</b>	7	1	14,3	1	14,3	5	71,4	0	0,0
<b>Resultados TIV</b>									
<b>Negativo</b>	15	7	46,7	5	33,3	3	20,0	0	0,0
<b>Positivo</b>	78	36	46,2	29	37,2	12	15,4	1	1,2
<b>Total</b>	93	43	46,2	34	36,6	15	16,1	1	1,1

NIC: neoplasia intra-epitelial cervical;

NIC de baixo grau = NIC 1; NIC de alto grau = NIC 2 e 3;

TIV (+) = VIA e/ou VIAM e/ou VILI e/ou VILIM positivos;

TIV (-) = VIA, VIAM, VILI, VILIM negativos;

Nota: não houve nenhum achado citológico de AGC e Câncer invasivo.

#### 4.8 Desempenho diagnóstico da colpocitologia

A colpocitologia, conforme o ponto de corte adotado apresentou uma grande variação em relação a sua sensibilidade, a qual foi diminuindo à medida que os critérios foram ficando mais restritos, passando de 60,0% (amplo) para 33,3% (restrito), porém, a sua especificidade manteve-se sempre boa e acima de 98% em todos os pontos de corte (tabela 8).

Isso proporcionou um aumento de 27% nas TFN passando de 40,0% para 66,7% e uma baixa TFP que de 2,1% foi para 0,2% de acordo com os critérios amplo e restrito, respectivamente.

Os VPP foram aumentando gradativamente, passando de 33,3% (critério amplo) para 71,4% (critério restrito), enquanto que os VPN mantiveram-se sempre em torno ou acima dos 99%. Portanto, diante de um resultado negativo da CO quase todas às vezes a doença vai estar realmente ausente, mas, diante de um resultado positivo apenas 33 e no máximo 71 casos para cada 100 mulheres terão realmente a presença de doença. No entanto, comparando-se os IC 95% não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes pontos de corte adotados para a maioria dos parâmetros diagnósticos da CO, exceto, para a E e TFP entre os critérios amplo e restrito os quais, apresentaram diferenças significativas.

Contudo, a CO separadamente, conforme os critérios adotados para se considerar um resultado como alterado, apresentou-se como um teste pouco sensível e altamente específico, acarretando respectivamente, baixa TFP onde um pequeno número de mulheres teve um resultado incorretamente positivo (cerca de 2 em cada 100) e uma alta TFN ou seja, um número excessivo de participantes com a doença que não foram rastreadas pelo teste (cerca de 40 a praticamente quase 67 para cada 100 mulheres).

**Tabela 8** - Desempenho diagnóstico da colpocitologia conforme vários pontos de corte em relação à presença de NIC de alto grau na histopatologia.

Testes	Histopatologia		S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	TFN (%)	TFP (%)
	NIC Alto Grau Presente n	NIC Alto Grau Ausente n	IC95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC95%
<b>CO<sup>1</sup> amplo</b>								
Positivo	9	18						
Negativo	6	849	60,0	97,9	33,3	99,3	40,0	2,1
Total	15	867	35,6-80,2	96,7-98,7	18,6-52,2	98,5-99,7	18,1-65,5	1,3-3,2
<b>CO<sup>2</sup> médio</b>								
Positivo	9	10						
Negativo	6	857	60,0	98,85	47,4	99,3	40,0	1,2
Total	15	867	35,8-80,2	97,9-99,4	27,3-68,3	98,5-99,7	18,1-65,5	0,6-2,1
<b>CO<sup>3</sup> Intermediário</b>								
Positivo	8	6						
Negativo	7	861	53,3	99,3	57,1	99,2	46,7	0,7
Total	15	867	30,1-75,2	98,5-99,7	32,6-78,6	98,3-99,6	23,2-71,3	0,3-1,4
<b>CO<sup>4</sup> restrito</b>								
Positivo	5	2						
Negativo	10	865	33,3	99,8	71,4	98,8	66,7	0,2
Total	15	867	15,2-58,3	99,2-99,9	35,9-91,8	97,9-99,4	40,8-86,6	0,1-0,8

S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo;

TFN: taxa de falsos negativos; TFP: taxa de falsos positivos,

NIC: neoplasia intra-epitelial cervical;

NIC alto grau = NIC 2 e NIC 3 (excluído 1 caso de câncer);

CO<sup>1</sup> : positivo ≥ ACS-US e negativo = dentro da normalidade, alterações reativa/reparativas, inflamação,

CO<sup>2</sup> : positivo ≥ ASC-H e negativo = dentro da normalidade, alterações reativa/reparativas, inflamação e ASC-US,

CO<sup>3</sup> : positivo ≥ AGC e negativo = dentro da normalidade, alterações reativa/reparativas, inflamação e ASC-US, ASC-H e AIO;

CO<sup>4</sup> : positivo ≥ HSIL e negativo = dentro da normalidade, alterações reativa/reparativas, inflamação e ASC-US, ASC-H, AIO, AGC e LSIL.

#### 4.9 Desempenho diagnóstico dos testes de inspeção visual

Considerando-se todos os TIV (VIA, VIAM, VILI e VILIM) de forma paralela para o rastreamento das lesões precursoras e câncer do colo uterino a S (80%) e E (92,5%) foram boas ocasionando uma baixa TFN (20%) e de TFP (2,5%) em comparação com aquelas apresentadas pela CO nos diferentes pontos de corte (tabela 9).

Verificou-se também um baixo VPP (15,4%) o qual, porém, foi menor em relação àqueles encontrados para a CO e ao contrário, um VPN quase perfeito (99,6%) similar aos apresentados pelos diferentes pontos de corte da CO. Da mesma forma, a cada 100 resultados positivos dos TIV cerca de 15 apresentariam a doença e praticamente todos os resultados avaliados como negativos estariam livres de doença.

A VIA e VIAM apresentaram os mesmos valores para os seguintes parâmetros diagnósticos: S (73,3%), VPN (99,5%) e TFN (26,5%). Já para E, VPP e TFP as diferenças entre ambos os testes foram muito discretas sendo de 1,4%, 2,1% e 1,2%, respectivamente, portanto, não estatisticamente significativas.

Observou-se que a VILI e VILIM apresentaram o mesmo desempenho diagnóstico cujos valores para S, E, VPP, VPN, TFN e TFP foram praticamente os mesmos e comparando-os com a VIA e VIAM a sensibilidade foi melhor, a especificidade menor, os VPP e VPN similares, a TFN pouco mais baixa e TFP discretamente maior.

Comparando-se as quatro modalidades de TIV aplicadas isoladamente verificou-se, nesse estudo que não houve diferença estatisticamente significativa entre o desempenho diagnóstico de nenhuma delas e o uso da magnificação não melhorou o desempenho dos testes, porém, na prática serviu para elucidar alguns casos duvidosos, tanto da VIA como da VILI.

Das quatro modalidades os melhores desempenhos, mesmo não sendo estatisticamente significativos foram os da VIA e VILIM pois, apresentaram discretamente melhor E, e menor TFP. Contudo, os TIV aplicados em conjunto funcionaram melhor.

Com uma sensibilidade razoável, especificidade sempre boa, alto VPN, baixa TFP e de TFN os testes de inspeção visual quer seja, aplicados separadamente ou em paralelo, demonstraram ser uma boa modalidade para rastreamento das lesões precursoras e câncer do colo uterino entre as mulheres avaliadas na RFCFF.

**Tabela 9** - Desempenho diagnóstico dos testes de inspeção visual em relação à presença de NIC de alto grau na histopatologia.

Testes	Histopatologia		S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	TFN (%)	TFP (%)
	NIC Alto Grau Presente n	NIC Alto Grau Ausente n	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%
<b>TIV</b>								
Positivo	12	65						
Negativo	3	802	80,0	92,5	15,4	99,6	20,0	7,5
Total	15	867	54,8-92,9	90,5-94,1	9,2-25,3	98,9-99,9	5,4-45,4	5,8-9,4
<b>VIA</b>								
Positivo	11	46						
Negativo	4	821	73,3	94,7	19,3	99,5	26,7	5,3
Total	15	867	48,1-89,1	93,0-96,0	11,1-31,3	98,8-99,8	9,1-52,5	4,0-7,0
<b>VIAM</b>								
Positivo	11	53						
Negativo	4	814	73,3	93,3	17,2	99,5	26,7	6,1
Total	15	867	48,1-89,1	92,1-95,3	9,9-28,2	98,6-99,8	9,1-52,5	4,7-7,9
<b>VILI</b>								
Positivo	12	57						
Negativo	3	810	80,0	93,4	17,4	99,6	20,0	6,6
Total	15	867	54,8-93,0	91,6-94,9	10,2- 28,0	98,9-99,9	5,4-45,4	5,1-8,4
<b>VILIM</b>								
Positivo	12	55						
Negativo	3	812	80,0	93,7	17,9	99,6	20,0	6,3
Total	15	867	54,8-93,0	91,8-95,1	10,6- 28,8	98,9-99,9	5,4-45,4	4,9-8,1

NIC: neoplasia intra-epitelial cervical;

NIC alto grau = NIC 2 e NIC 3 (excluído 1 caso de câncer);

TIV (+) = VIA e/ou VIAM e/ou VILI e/ou VILIM positivos;

TIV (-) = VIA, VIAM,VILI, VILIM negativos.

#### 4.10 Desempenho diagnóstico da CO em paralelo com os TIV

A aplicação em paralelo da CO sob critério amplo ( $\geq$  ASC-US) com as quatro modalidades dos TIV ocasionou uma melhora na sensibilidade (93,3%), discreta diminuição da especificidade (92,1%), mas, dentro de um valor considerável para um teste de rastreamento. Isso propiciou tanto uma baixíssima TFN de 6,7% como uma baixa TFP de 8,0% (tabela 10). Já o VPP permaneceu baixo (16,9%), porém, em contrapartida, o VPN chegou a praticamente 100%.

Comparando-se essa associação (CO ampla e TIV) com aplicação isolada da CO ampla e dos TIV houve um ganho na sensibilidade de 33,3% e 13,3%, respectivamente, e valores equivalentes foram observados em relação à diminuição na TFN. Houve uma redução estatisticamente significativa de aproximadamente 5,5% na E comparando-se a combinação dos testes com a CO ampla isoladamente e um aumento significativo na TFP de 5,9%. Em relação aos TIV a redução da E e aumento da TFP ficou em torno de 0,5% e portanto, sem significância. O VPP caiu pela metade em relação à CO ampla (33,3% para 16,9%) e aumentou 1,5% em relação aos TIV.

Comparando-se as TFN ( $FN / VP + FN$ ) entre a associação da CO ampla e TIV com a CO ampla isolada observou-se que o número de FN diminuiu significativamente, passando de 6 em 15 para 1 em 15, o que significa um ganho de 33,3% (IC 95% 12,0-62,0). O mesmo se verifica ao comparar os FN encontrados na CO ampla com a aplicação dos TIV isolados cuja proporção passou de 6 em 15 para 3 em 15, resultando numa diminuição de 20% (IC 95% 4,3-48,1). Ambos os efeitos foram estatisticamente significativos, uma vez que os IC 95% da proporção não englobaram o valor zero.

Na combinação entre a CO ampla ( $\geq$ ASC-US) e TIV considerado positivo quando  $NIC \geq 1$ , verificou-se uma melhora de 3,8% na especificidade e uma redução pela metade (de 8,0% para 4,2%) na TFP sendo ambas, estatisticamente significativas. Já o aumento de 12,9% no VPP não foi significativo estatisticamente e os valores para S, VPN e TFN permaneceram os mesmos.

Comparando-se a aplicação em paralelo da CO ampla com os TIV quando o desfecho foi presença ou ausência de NIC de alto grau com o desfecho NIC de baixo grau na histologia, uma vez que é difícil, por vezes, diferenciar a aplicação dos TIV, lesões sugestivas de alto ou de baixo grau, a S teve uma redução discreta e não significativa de 1,3%,

enquanto, a E e o VPP tiveram aumento estatisticamente significativos de 3,3% e de 37,4%, respectivamente. Já o alto VPN permaneceu praticamente o mesmo para os dois desfechos e a diminuição de 3,4% na TFP e o aumento de 1,3% na TFN não foram estatisticamente significativos.

**Tabela 10** - Desempenho diagnóstico da colpocitologia em paralelo com os testes de inspeção visual em relação à presença de NIC de alto grau na histopatologia.

Testes	Histopatologia		S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	TFN (%)	TFP (%)
	NIC Alto Grau Presente	NIC Alto Grau Ausente	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%
	n	n						
<b>CO<sup>1</sup></b>								
<b>ampla</b>								
Positivo	9	18						
Negativo	6	849	60,0	97,9	33,3	99,3	40,0	2,1
Total	15	867	35,6-80,2	96,7-98,7	18,6-52,2	98,5-99,7	18,1-65,5	1,3-3,2
<b>TIV</b>								
Positivo	12	65						
Negativo	3	802	80,0	92,5	15,4	99,6	20,0	7,5
Total	15	867	54,8-92,9	90,5-94,1	9,2-25,3	98,9-99,9	5,4-45,4	5,8-9,4
<b>CO<sup>1</sup> e</b>								
<b>TIV</b>								
Positivo	14	69						
Negativo	1	798	93,3	92,1	16,9	99,9	6,7	8,0
Total	15	867	70,2-98,8	90,1-93,7	10,3- 26,3	99,3-100	0,3-28,7	6,3-9,9
<b>CO<sup>1</sup> e</b>								
<b>TIV<sup>1</sup></b>								
Positivo	14	36						
Negativo	1	831	93,4	95,9	28,0	99,9	6,7	4,2
Total	15	867	70,2-98,8	94,3-97,0	17,5-41,7	99,3-100	0,3-28,7	3,0-5,6
<b>CO<sup>1</sup> e</b>	**							
<b>TIV</b>								
Positivo	46	38						
Negativo	4	794	92,0	95,4	54,8	99,5	8,0	4,6
Total	50	832	81,2-96,9	93,8-96,7	44,2- 65,0	98,7-99,8	2,6-18,2	3,3-6,2

NIC: neoplasia intraepitelial cervical; NIC alto grau = NIC 2 e NIC 3 (excluído 1 caso de câncer);

TIV (+) = VIA ou VIAM ou VILI ou VILIM positivos para NIC  $\geq 2$ ; TIV (-) = VIA, VIAM, VILI, VILIM negativos;

CO<sup>1</sup> : positivo  $\geq$  ACS-US e negativo = dentro da normalidade, alterações reativa/reparativas, inflamação;

TIV<sup>1</sup> : VIA ou VIAM ou VILI ou VILIM positivos para NIC  $\geq 1$ ; e VIA, VIAM, VILI, VILIM negativos;

\*\* Histopatológico: NIC  $\geq 1$ .



#### 4.11 Concordância interobservador para os testes em estudo

A concordância entre o 1º observador (citotécnica da RFCCF) e o 2º observador (patologista do HU-UFSC) para a CO foi razoavelmente boa ( $kappa = 0,67$ ), enquanto que entre estes e o 3º observador (patologista externa) a concordância foi pobre ( $kappa = 0,14$ ) e fraca ( $kappa = 0,23$ ), respectivamente (tabela 11). Erros de coloração e interpretação das lâminas decorrentes de diferentes padrões utilizados para classificação das alterações citomorfológicas pode ter ocorrido, principalmente, no que se referiu ao 3º observador.

**Tabela 11** - Concordância interobservador para a colpocitologia.

	Observador 2		<i>Kappa</i> IC 95%	Observador 3		<i>Kappa</i> IC 95%
	(+)	(-)		(+)	(-)	
<b>Observador 1</b>						
(+)	33	17	0,67 (0,56 - 0,77)	12	6	0,14 (0,0-0,45)
(-)	10	293		10	9	
<b>Observador 2</b>						
(+)	-	-		18	9	0,23 (0,0-0,54)
(-)	-	-		4	6	

Diferentemente da colpocitologia, a concordância entre o 1º observador (patologista conveniado da RFCCF) e o 2º observador (patologista HU-UFSC) para o exame histopatológico foi quase perfeita ( $kappa = 0,96$ ) (tabela 12).

Houve discordância em apenas 2 casos de NIC 1 classificados pelo 1º e laudados como metaplasia escamosa imatura pelo 2º, a qual foi confirmada pelo 3º observador (patologista do HU-UFSC). O alto valor do  $kappa$  sugere que os critérios citomorfológicos para o exame de HP apresentam uma melhor padronização e mais fácil identificação e interpretação pelo observador.

**Tabela 12** - Concordância interobservador para a histopatologia.

	Observador 2		<i>Kappa</i> IC 95%
	(+)	(-)	
<b>Observador 1</b>			
(+)	48	2	0,96 (0,75-1,16)
(-)	0	43	

Em relação aos testes de inspeção visual a concordância entre o 1º observador (técnica de enfermagem da RFCCF) e o 2º observador (médico ginecologista e pesquisador principal) foi consideravelmente boa para todas as modalidades (tabela 13), separadamente ( $kappa= 0,77$  a  $0,83$ ) como em conjunto ( $kappa = 0,76$ ), ou seja, a concordância interobservador para os TIV foi de 76%, além do esperado ao acaso.

Não houve diferença ou melhoria na concordância interobservador utilizando a magnificação, tanto para a VIA como para a VILI.

Portanto, considerando-se os valores do  $kappa$  do presente estudo, todas as modalidades de inspeção visual são possivelmente, replicáveis e com boa margem de concordância entre os observadores.

Comparando-se com a da CO ( $kappa = 0,67$ ), a concordância interobservador dos TIV, tanto separadamente como em conjunto demonstrou-se melhor, apesar de não apresentarem diferença estatisticamente significativa.

**Tabela 13** – Concordância interobservador para os testes de inspeção visual.

		<b>Observador 2</b>		<b>Kappa IC 95%</b>
		<b>(+)</b>	<b>(-)</b>	
<b>VIA</b>				
<b>Observador 1</b>	(+)	66	23	0,77 (0,65-0,88)
	(-)	4	191	
<b>VIAM</b>				
<b>Observador 1</b>	(+)	67	22	0,77 (0,65-0,88)
	(-)	5	190	
<b>VILI</b>				
<b>Observador 1</b>	(+)	71	22	0,81 (0,70-0,93)
	(-)	0	191	
<b>VILIM</b>				
<b>Observador 1</b>	(+)	69	20	0,83 (0,71-0,94)
	(-)	0	195	
<b>TIV</b>				
<b>Observador 1</b>	(+)	155	4	0,76 (0,64-0,87)
	(-)	29	94	

TIV (+) = VIA e/ou VIAM e/ou VILI e/ou VILIM positivos;  
TIV (-) = VIA, VIAM, VILI e VILIM negativos.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Prevalências das lesões e idade das mulheres

Na RFCCF, a prevalência total de NIC de alto grau foi de 1,7% sendo que, 1,02 % corresponderam a NIC 2 e 0,68% a NIC 3 cujos valores encontram-se dentro dos descritos na literatura para uma população de baixo risco. Todavia, 3,9% das mulheres encontravam-se portadoras de infecção da cérvix uterina pelo HPV.

Geralmente, constata-se que, em uma população rastreada de mulheres sexualmente ativas em países desenvolvidos, a taxa de prevalência de NIC de alto grau varia de 0,5-1,0%, e a de NIC de baixo grau entre de 3,0 - 5,0% (10).

Segundo Kyrgiou et al. (37), teoricamente, a prevalência de neoplasia intra-epitelial na população geral encontra-se entre 1,0 - 2,0%. Porém, nos países em desenvolvimento a variação pode ser bem maior. Por exemplo, na Índia, no distrito Dindigul entre as 49.311 mulheres estudadas encontraram-se 5,3% de NIC 1 e 0,7% de NIC de alto grau (87), as quais foram destoantes das verificadas nesse estudo. No Brasil, em um estudo realizado em Cruzeiro do Sul, no Acre, as prevalências de NIC 1, NIC 2 e 3 foram, respectivamente de 0,5% e 2,8% (93) sendo superiores às encontrada na RFCCF. Já em Luanda, Angola, a prevalência de NIC de alto grau encontrada de 0,85% (97) foi inferior, assim como na Tanzânia cuja taxa foi de 0,32% de NIC 2 e 0,34% de NIC 1 (101), mesmo sendo regiões de alto risco.

Essas diferenças entre as prevalências encontradas talvez, tenham sido decorrentes do amplo tamanho da amostra desses estudos e também por diferenças existentes entre as populações estudadas como o grau de risco, o local de moradia (rural ou urbana), a cultura, os hábitos de vida e higiene, o grau de instrução, comportamento sexual das mulheres e de seus parceiros entre outras, ou seja, o câncer cervical e consequentemente, suas lesões precursoras são uma doença multifatorial e comportamental (9).

Nesse estudo, as portadoras de NIC de alto grau apresentaram média de idade de 31,1 anos, não havendo diferença estatística entre os graus e nem mesmo com a NIC de baixo grau onde a média de idade foi de 28,8 anos. A única participante que apresentou Carcinoma Escamoso Invasor tinha 45 anos. Estes dados estão dentro dos verificados na literatura onde as NIC 1 apresentam-se mais prevalentes abaixo dos 30

anos e as NIC de alto grau acima dessa idade, uma vez que são manifestações distintas da infecção pelo HPV com diferentes histórias naturais (38).

Contudo, as maiores prevalências da infecção pelo HPV encontram-se entre as mulheres mais jovens (< 35 anos) diminuindo no grupo da meia idade e ocorrendo um segundo pico após os 45-50 anos, exceto na Ásia (46). Essa mesma tendência foi demonstrada na metanálise de Sanjosé et al. (49) e nos dados do *HPV Information Centre do Instituto Catala d'Oncologia* divulgadas pela OMS em 2010 (50).

Portanto, as mulheres da RFCCF e, principalmente, as procedentes de Florianópolis que apresentaram as lesões HPV induzidas estiveram dentro da faixa etária esperada.

## **5.2 Características clínicas e sócio-demográficas do estudo**

A maioria das mulheres desse estudo encontrava-se dentro da faixa etária de risco (25-64 anos) preconizada pelo INCA (17) como a população alvo para rastreamento com a CO, sendo que 63% tinham entre 20 e 40 anos.

Em torno de 27% das mulheres encontravam-se abaixo dessa faixa de risco e 10% tinham menos de 20 anos. No entanto, deve-se considerar que em grupos etários jovens, principalmente, naqueles compreendidos entre 20 e 30 anos, o diagnóstico das lesões precursoras tem aumentado, não apenas pelo melhor acesso aos serviços de saúde, mas, também pela maior exposição a agentes sexualmente transmissíveis e pelo uso inadequado de métodos contraceptivos de barreira (43).

Associado a isso, observou-se que a coitarca ocorreu em 85% abaixo dos 19 anos. Isso pode proporcionar entre essas mulheres um aumento em relação ao tempo de exposição às DSTs (incluindo o HPV) e possivelmente, um maior número de parceiros durante a vida. Esse raciocínio é reforçado pelo achado que mais da metade das mulheres tiveram condilomatose vulvar dentre as que apresentaram história de DST.

O baixo grau de escolaridade incluindo as analfabetas foi de quase 40% indicando provável baixa compreensão dessas mulheres em relação aos cuidados com a saúde sexual, preventiva e reprodutiva.

Ao se verificar o tempo de realização da última colposcopia, 11,6% das mulheres nunca a tinham realizado até então e 22% a tinham

realizado há mais de 3 anos. Então, 33,6% das mulheres não estavam em dia com a sua CO e, portanto, fora do intervalo proposto pelo INCA para repetição trienal, após 2 exames consecutivos normais (17). Conforme a ASCCP verifica-se que em torno de 50% das mulheres diagnosticadas com câncer invasivo nunca realizaram um exame de CO e 10% não o realizaram nos últimos 5 anos (45).

Além da contracepção hormonal ter sido o método preferido pelas mulheres que possivelmente, na sua grande maioria, não utilizavam condom concomitante, uma vez que apenas 32,7% delas o faziam rotineiramente, pode-se concluir que dois terços dessa população mantinham relações sexuais desprotegidas. Em conjunto com o baixo grau de instrução, iniciação sexual precoce, história de DST na vida, última exame colpocitológico acima de 3 anos e o n° de partos vaginais, algumas mulheres desse estudo apresentaram fatores de risco para o desenvolvimento das lesões precursoras do câncer cervical.

### **5.3 Comprometimento do colo uterino**

As NIC de baixo e alto grau comprometeram em sua maioria todos os quadrantes do colo uterino seguidos pelos quadrantes superiores. Isso demonstrou que as lesões HPV induzidas, principalmente as de alto grau, já se apresentavam com grande extensão no momento do diagnóstico. Ambos os epitélios estiveram comprometidos em 36,8% das vezes pela NIC de alto grau. Pode-se deduzir que essas mulheres apresentavam-se dentro dos quadros de persistência e/ou progressão das NICs.

Esse achado pode ter relação com o tempo de realização da última CO que estaria além dos últimos 3 anos (21,9%) ou nunca foi realizada (11,6%), além da possibilidade de uma má qualidade da coleta anterior. A grande maioria das pacientes que participaram do estudo estava pela primeira vez coletando a CO na RFCCF onde as amostras foram todas satisfatórias, porém, o desempenho diagnóstico da mesma foi limitado (baixa sensibilidade, alta TFN). Não se teve dados em relação às CO passadas das participantes nesse estudo.

Os dados de uma coorte histórica no Canadá mostraram que as NIC 1 e 2 foram mais propensas à regressão. O risco de progressão de NIC 1 para NIC  $\geq 3$  foi de apenas 1% ao ano, mas, o risco de progressão da NIC 2 foi de 16% no prazo de 2 anos e 25% em 5 anos (40). Na meta-análise de Melnikow et al. (41), as taxas encontradas para os desfechos de uma neoplasia intra-epitelial cervical em relação à

persistência foi de 32% para NIC 1, 35% para NIC 2 e 56% para NIC 3. Já para progressão 11% para NIC 1 e 22% para NIC 2.

O comprometimento de ambos os epitélios também pode estar relacionado com a extensão das lesões pois, a grande maioria das NIC tem origem na ZT que geralmente encontra-se na JEC (11) e, além da maior parte (cerca de 80%) das lesões pré-malignas e malignas terem origem na mesma (61).

#### **5.4 Concordância dos testes de rastreamento com a histologia**

A concordância cito-histológica foi baixa, o que ocasionou uma alta taxa de resultados falsos negativos para CO quando considerada normal ou inflamatória e cuja principal consequência pode ser a perda de seguimento das pacientes. Esse fato contribuiu para subestimar o valor da sensibilidade do teste.

A maioria dos casos de ASC-US correspondeu a NIC de baixo grau na HP e a metade dos ASC-H foram correlacionadas com NIC de baixo grau. Essas atipias de significado indeterminado foram extremamente confusas na sua interpretação, acarretando resultados discordantes em relação ao HP, ou seja, falsos negativos da CO, decorrentes, principalmente da interpretação das lâminas, assim como do possível erro de transferência e/ou fixação da amostra. Estima-se que cerca de 50-75% dos FN sejam decorrentes das más condições no momento da coleta como a maneira pela qual o espécime foi coletado (58,59), além da possibilidade das lesões pequenas ou inacessíveis serem perdidas na coleta ocasionando erros na amostragem (2,33).

Dentro das LSIL, quase 43% foram concordantes com NIC de baixo grau no padrão ouro. Uma porcentagem semelhante foi encontrada para NIC de alto grau. A grande maioria das HSIL concordou com o laudo do exame HP de NIC de alto grau e 2 casos foram falsos positivos.

Observou-se que, enquanto as anormalidades severas ou HSIL (segundo classificação de Bethesda) correlacionam-se muito bem com a histologia, as atipias menores de significado indeterminado (ASCUS) e aquelas consideradas LSIL são confusas em sua interpretação e, frequentemente, não se observa precisão diagnóstica, onde certo número de lesões de baixo grau terá anormalidades de alto grau comprovadas pela histologia (63-65).

Por vezes, deparou-se com resultados duvidosos para classificar se um TIV apresentava aspecto normal ou alterado, haja vista,

aproximadamente os 54% e 53% de verdadeiros positivos e verdadeiros negativos respectivamente, mostrando a subjetividade dos testes de inspeção visual. Outra explicação possível seria a dificuldade em diferenciar alteração de natureza benigna, como por exemplo, as metaplasias de uma correspondente a baixo grau na HP.

## 5.5 Desempenho da colpocitologia

Os valores encontrados para a sensibilidade estiveram dentro dos verificados na literatura tanto numa meta-análise (22) como numa revisão sistemática (23) que apresentaram variação de 11% a 99% e de 30% a 87%, respectivamente. Já para a especificidade, os valores foram superiores à variação de 14% a 97% observada pelo primeiro estudo (22) e estiveram dentro da variação de 86% a 100% demonstrada no segundo (23). Consequentemente, as altas TFN foram compatíveis com ambos os estudos. Contudo, as TFP foram inferiores às variações de 3% a 86% da meta-análise, mas, dentro da variação de 0 a 14% observada na revisão sistemática. As melhores estimativas sugerem que a CO demonstra ser apenas moderadamente precisa e não consegue atingir uma sensibilidade e especificidade elevada simultaneamente (22,23).

No LAMS, a CO obteve resultados semelhantes, apresentando-se pouco sensível e altamente específica com altíssimo VPN e VPP de moderado para baixo, conforme os pontos de corte para a CO (LSIL e HSIL) e desfecho histológico (NIC 2 e 3) (33), corroborando com os verificados no presente estudo.

Enquanto a S e a E são propriedades exclusivas do teste diagnóstico e não varia consideravelmente, a não ser por mudanças na técnica ou por erros na sua aplicação, mudanças do ponto de corte entre doença e não doença altera também a S e a E (128), as quais puderam ser observadas. Já os valores preditivos de um teste são determinados não apenas pela sensibilidade e especificidade, mas também pela prevalência da doença, que pode mudar de um contexto para outro.

Como exemplo disso, podemos citar um estudo realizado no centro de referência municipal em colposcopia de São José-SC no qual a S da CO variou de 16,0% a 71,3%, a E de 84,6% a 100%, VPP de 49,6% a 100%, VPN de 93,3% a 94,8% conforme os critérios adotados como ponto de corte (103). Comparativamente, quase todos os parâmetros foram parecidos, exceto o VPN cuja variação foi mais baixa do que a dos nossos achados pois, a população estudada foi de alto risco e com uma alta prevalência de NIC de alto grau (17,5%) e portanto,



diferente das mulheres avaliadas na RFCCF que foram de baixo risco e com baixa prevalência das lesões (1,7%). Chamaram a atenção as TFN (variação de 40,0% a 66,7%) que excederam as taxas geralmente aceitáveis entre 20-25% (63) para maioria dos laboratórios cuja consequência seria o grande número de mulheres perdidas no rastreamento ou que teriam suas lesões diagnosticadas e/ou tratadas tardiamente.

Geralmente, considera-se o esfregaço cervical como um procedimento simples e de fácil execução, mas, na realidade, não é (58), necessitando de treinamento e capacitações frequentes de todos os profissionais envolvidos desde a coleta até a interpretação laboratorial da lâmina (2,57,59,60). Em relação à coleta isso aconteceu durante o período do projeto piloto para com a técnica de enfermagem (1º examinador), mas, já com relação a parte de coloração e interpretação realizadas pela citotécnica (1º observador) é um fato que provavelmente, não existiu e também com relação às patologistas o fato é desconhecido.

Portanto, considera-se a CO um teste subjetivo com variações no diagnóstico, dependentes da sua vulnerabilidade a erros de coleta, de preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados entre os citopatologistas que conseqüentemente, pode comprometer sua sensibilidade e especificidade (63,69) o que provavelmente, ocorreu no presente estudo.

A importância da coleta adequada da ZT inteira tem sido exaustivamente apontada na literatura (2,57–59), uma vez que a maior parte (80%) das lesões pré-malígnas e malignas tem origem na JEC e também porque em grande parte, a lesão pode não estar adequadamente representada no esfregaço (61). Estudos têm mostrado que mesmo após uma ótima coleta, menos de 20% do total das células coletadas alcançam a lâmina – erro de transferência. Os instrumentos de coleta, por si mesmos, podem ser fontes de resultados FN (58,59).

Em um estudo caso-controle, dois citopatologistas reavaliaram 300 lâminas laudadas pelo mesmo citotécnico no escrutínio de rotina e verificaram que os fatores que obscurecem o esfregaço, tais como sangue (OR = 2,2) e processo inflamatório (OR = 2,8), podem prejudicar a análise (61). Quanto às alterações citomorfológicas, as células atípicas isoladas ou em pequeno número (OR = 8,5), presentes apenas em parte do esfregaço (OR = 3,0) e a cromatina fina (OR = 4,0) foram as características que apresentaram maior risco para resultados FN. Os mesmos fatores podem ter afetado a leitura no presente estudo,

uma vez que as amostras foram consideradas todas adequadas para análise.

A conscientização dos profissionais envolvidos nas ações de rastreamento do câncer cervical é uma condição indispensável para que os diagnósticos colpocitológicos possam ser fidedignos e o número de resultados FN seja minimizado (60).

Os dados desse estudo demonstraram que a CO aplicada de forma isolada apresentou-se como um teste com desempenho diagnóstico limitado para o rastreamento do câncer cérvico uterino e de suas lesões precursoras entre as mulheres avaliadas na RFCCF.

## 5.6 Concordância interobservador da Colpocitologia

A falta de capacitação e treinamentos freqüentes talvez, possa justificar o que foi observado em relação à concordância interobservador para a CO. Ela se apresentou razoavelmente boa ( $kappa = 0,67$ ) quando considerado o 1º e 2º observadores, mas foi pobre ( $kappa = 0,14$ ) e fraca ( $kappa = 0,23$ ), respectivamente, com relação ao 3º observador. Essa discordância também pode ser explicada pela má coloração e conservação das lâminas, constatadas pelo 2º e 3º observador em relação à coloração de algumas lâminas e salientaram que isso, às vezes, poderia estar relacionado com a qualidade dos corantes utilizados. A rapidez na execução da leitura e erros de interpretação decorrentes de diferentes padrões utilizados para classificação das alterações citomorfológicas pode ser outra explicação para baixa reprodutibilidade entre os observadores. Entretanto, deve-se levar em consideração que o 3º observador revisou apenas as lâminas discordantes entre o 1º e 2º observadores, ou seja, àquelas com alterações, provavelmente, mais difíceis de classificar e laudar, o que pode justificar a fraca concordância com os outros dois observadores.

Contudo, a concordância interobservador (1º e 2º) foi melhor do que a encontrada entre uma amostra de 100 esfregaços cervicais corados pela técnica de Papanicolaou, laudados por um citotécnico experiente e que foram selecionados e revisados por 3 patologistas, onde a reprodutibilidade média interobservador para lâminas foi moderada ( $kappa = 0,56$ ) (64). Um resultado muito parecido foi relatado por Santos et al. (74), onde se observou uma concordância boa entre o 1º e 2º observador ( $kappa = 0,67$ ), assim como entre o observador 1º e o diagnóstico citológico de consenso ( $kappa = 0,75$ ). Já em relação ao 3º observador, houve uma discordância muito grande

( $kappa = 0,02$ ), pior do que àquelas ocorridas entre 1º e 2º com o 3º observador desse trabalho. Portanto, a concordância cito-histológica verificada nesse estudo foi baixa, o que ocasionou uma alta TFN para CO demonstrando a necessidade de um CQ rigoroso das lâminas lidas pelos observadores, além da falta de capacitação dos mesmos e, conforme demonstraram os dados do ALTS – *Triage Study* (63), os padrões de concordância entre os patologistas não estão bem definidos para interpretação de esfregaços cervicais ( $kappa = 0,46$ ).

### **5.7 Concordância interobservador da Histopatologia**

Diagnóstico correto de um exame HP não pode ser entendido como sinônimo de exato, verdadeiro, pois, seria necessário que a patologia possuísse um padrão de diagnóstico perfeito. No entanto, sua prática é baseada na análise morfológica, a qual é subjetiva e depende da experiência do observador (115).

A concordância interobservador para a histopatologia entre o 1º e 2º observadores foi quase perfeita ( $kappa = 0,96$ ), diferentemente do que se verificou na CO e do que se verifica na literatura. O alto valor do  $kappa$  sugere que os critérios citomorfológicos e arquiteturais do tecido do colo uterino retirado pela biópsia colpodirigida para o exame de HP apresentaram uma melhor padronização e mais fácil identificação e interpretação pelos observadores, além de todas terem sido consideradas satisfatórias para emissão dos laudos.

Contrariamente, estudos demonstraram que a reprodutibilidade interobservador e intraobservador é consistentemente pobre na distinção entre NIC 2 e NIC 3 (36,116). As lesões de NIC 2 e 3 associadas a um envolvimento glandular extenso podem ser confundidas com carcinoma de células escamosas microinvasor durante na interpretação da lâmina (43).

Usando a avaliação morfológica convencional, os casos classificados de 50 amostras de biópsias colposcópicas cervicais foram reavaliados em duas ocasiões separadas por 2 patologistas com certa experiência, por 2 iniciantes e também por 2 estudantes de medicina sem experiência em histologia cervical. Essas tinham sido pré-selecionadas por um patologista experiente em casos ginecológicos cujos diagnósticos foram considerados o padrão ouro (116). A concordância intraobservador usando os critérios morfológicos convencionais variou de razoável a boa (variação do  $kappa = 0,68-0,86$ ), enquanto a concordância interobservador variou de pobre a

razoável (variação do  $kappa = 0,35-0,75$ ). Portanto, o laudo histopatológico requer do patologista treinamento, perspicácia visual e experiência estando, porém, associado com a imprecisão e incerteza da interpretação visual, ou seja, é um exame subjetivo dependente do observador (115,116).

No estudo multicêntrico intitulado “*New Technologies in Cervical Cancerstudy*”, mais de mil casos de diagnóstico histológico de NIC foram analisados por dois patologistas qualificados e cegados para os laudos anteriores. Os revisores reclassificaram os casos utilizando as seguintes categorias: normal, NIC 1, NIC 2, NIC 3, carcinoma escamoso invasivo e adenocarcinoma (118). A concordância interobservador para todos os diagnósticos histológicos variou de pobre ( $kappa = 0,36$ ) a moderada ( $kappa = 0,54$ ). Ao se categorizar o HP nos seguintes pontos de corte  $NIC \geq 2$  e  $NIC \geq 3$  a concordância foi boa ( $kappa = 0,69$ ) e moderada ( $kappa = 0,57$ ), respectivamente. Contudo, o diagnóstico NIC 2 teve menor concordância entre os observadores com menos de 50% dos casos confirmados pelos revisores sugerindo que NIC 2 não é uma etapa bem definida na patogênese da neoplasia cervical sendo portanto, difícil a sua distinção da NIC 3. Já no ALTS a falta de reprodutibilidade da histopatologia foi mais evidente para as interpretações das lesões de menor gravidade ( $\leq$  NIC 1) e até mesmo a interpretação de resultados para CAF também foi variável, dado o grau de irreprodutibilidade que existem mesmo entre os patologistas bem treinados (63).

Então, os erros em histopatologia dependem de inúmeras variáveis (fase pré-analítica, analítica e pós-analítica do exame) e a possibilidade deles acontecerem existe, inclusive entre profissionais perfeitamente qualificados e com um CQ cuidadosamente executado (115).

O diagnóstico das biópsias é sempre considerado o padrão ouro dos estudos sobre acurácia diagnóstica, mas a interpretação subjetiva da classificação histológica é um grande obstáculo em muitos desses estudos, fazendo-se necessário, também, instituir o CQ dos laboratórios de patologia (117). Esta observação tem importantes implicações clínicas, uma vez que, são os diagnósticos histológicos que direcionam a decisão do tratamento (115–117). Portanto, a proporção de casos de  $NIC \geq 2$  que podem ser modificados ( $\leq$  NIC 1) após revisão, representa a probabilidade de um tratamento ser desnecessário (117).

No presente estudo houve discordância em apenas 2 casos classificados como NIC 1 pelo 1º e laudados como metaplasia escamosa imatura pelo 2º e 3º observadores.

## 5.8 Desempenhos dos testes de inspeção visual

A VIA e VIAM tiveram um bom desempenho e os valores de todos os parâmetros obtidos foram maiores e melhores que os encontrados por uma recente revisão sistemática sobre o desempenho da VIA / VIAM cujo ponto de corte no padrão ouro também foi o mesmo ( $\geq$  NIC 2) (94).

Os parâmetros diagnósticos da VIA encontrados conforme a categoria A (VIA realizada em mulheres assintomáticas onde todas se submeteram ao padrão ouro sendo a histologia ou colposcopia seguida ou não por biópsia e cujo ponto de corte considerado como doença foi  $\geq$  NIC 2 de uma recente meta-análise foi uma sensibilidade de 80% (variação de 79% - 82%), especificidade de 92% (variação de 91% - 92%), o VPP foi de 10% (variação de 9% -10%) e o VPN de 99% (28). Comparativamente, no presente estudo a sensibilidade obtida esteve abaixo da variação encontrada na meta-análise, a especificidade e VPP acima e VPN igual. Já para VIAM conforme a categoria F (limite de doença  $\geq$  NIC 2) encontrou-se uma S, E, e VPP de 71%, 86% e 7%, respectivamente, os quais foram todos inferiores aos verificados no presente estudo.

Os desempenhos da VIA e VIAM foram iguais para S, VPN, e TFN no presente estudo. Já para E, VPP e TFP, as diferenças entre ambos os testes foram discretamente menores para VIAM, porém, não estatisticamente significativas. Em outras palavras, a utilização da magnificação não melhorou os parâmetros diagnósticos da VIA, o que também pôde ser verificado nos estudos realizados na Índia (82) e no Peru (89). Contudo, todos os valores relacionados à S, E, VPP e VPN encontrados para ambos os estudos também foram inferiores aos observados nesse.

Valores diferentes foram encontrados em uma amostra de 408 mulheres de um hospital terciário de New Delhi, Índia (91), onde a VIAM apresentou-se mais sensível (95%) e menos específica (78%), com VPP (19%) e VPN (99%) quase iguais em comparação aos do presente estudo. Porém, a população avaliada na Índia foi de mulheres sintomáticas que têm maior chance de apresentar lesões precursoras, diferentemente de mulheres assintomáticas e de uma população de

rastreamento que indicam o verdadeiro cenário das NIC e da performance dos testes.

Os métodos alternativos de rastreio como VIA / VIAM podem ser uma alternativa valiosa à colpocitologia e por sua vez, incorporados aos programas de rastreamento do câncer cervical e de suas lesões precursoras em locais de poucos recursos (91,92,94), visto que demonstrou ser mais sensível do que a CO, além de apresentar alto valor preditivo negativo sendo esse, suficientemente elevado para garantir o rastreamento de mulheres negativas (94).

A inspeção visual usando dispositivos de ampliação (VIAM) pode ser benéfica sobre a VIA nos casos onde essa for duvidosa, pois, o desempenho foi o mesmo (91,92). Isso pôde ser presenciado nesse estudo onde casos duvidosos da VIA, algumas vezes foram esclarecidos através da magnificação. Como se tratava de uma população de rastreamento onde se quer evitar os casos de FN considerou-se como positivos os casos duvidosos que depois foram confirmados ou não pela colposcopia, podendo ter influenciado nos cálculos dos parâmetros diagnósticos, subestimando-os.

Observou-se que a VILI e VILIM apresentaram um bom desempenho mantendo uma boa S e E, VPP baixo, alto VPN e baixa TFP e TFN aceitável (cerca de 20%), onde os valores de todos os parâmetros entre ambos foram muito semelhantes e não significativos estatisticamente. Portanto, a magnificação também não melhorou o desempenho da VILI, bem como aconteceu com a VIAM em relação à VIA. Porém, não foram encontrados dados na literatura para comparação a respeito da VILIM.

A VILI tem sido avaliada por vários estudos desde meados da década de 1990, mas, com menor ênfase que a VIA, sendo que os profissionais que efetuaram a VILI utilizaram também tanto o manual escrito quanto um Atlas com fotografias que foi desenvolvido pelo IARC (81). A VILI não é recomendada como um teste de inspeção visual independente e sim, como um teste adjuvante à VIA, especialmente quando essa apresenta resultados duvidosos e em mulheres na menopausa. O uso concomitante de ambas vem se tornando conveniente e aconselhável quando as mulheres procuram, individualmente, serviços de rastreamento e diagnóstico precoce contra o câncer cervical em locais com baixos recursos (84,95,96). Na maioria dos estudos encontrados na literatura, a VILI é utilizada como adjuvante e seu desempenho é sempre comparado à VIA.

A VILI em vários estudos da literatura, geralmente se apresenta mais sensível e menos específica do que a VIA (32,33,54,97) corroborando com os resultados do presente estudo, apesar da diferença entre as especificidades ter sido de 1,3%.

No LAMS, a VIA foi mais específica que a VILI e essa, mais sensível que a VIA para os pontos de corte  $\geq$  CIN 1 e  $\geq$  NIC 2 (33) corroborando com os nossos achados. No entanto, os valores observados para S, E, VPP foram todos inferiores e apenas o VPN foi parecido para as duas modalidades de inspeção visual em relação ao do presente estudo.

Na região do sub-Sahara e na Índia cerca de 58.000 mulheres foram avaliadas em 11 estudos através de 2 a 5 testes de rastreamento aplicados de forma independente por diferentes examinadores nos quais se observou, comparativamente que a VILI foi em média 10% mais sensível (91,2%) que a VIA (79,0%), mas, com igual especificidade (84,5%) (54). O *pool* do VPP mostrou uma diferença não significativa de 1,3% e o VPN da VILI (99,8%) foi significativamente maior que o da VIA (99,4%) para o ponto de corte  $\text{NIC} \geq 2$ . Esses dados corroboram com os desse estudo quando se compara a VILI e a VIA apesar de nenhum parâmetro ter apresentado diferença estatisticamente significativa. Já a VIAM apresentou *pool* de sensibilidade de 67,0%, enquanto a especificidade foi de 86% para  $\text{NIC} \geq 2$ , mostrando portanto, sensibilidade menor e especificidade semelhante à VIA, porém com os valores abaixo dos observados pelo presente estudo.

Já em Solapur na Índia um estudo cujo objetivo foi verificar o desempenho da VIA, VILI e CO na detecção de NIC de alto grau ( $\text{NIC} \geq 2$ ) identificou uma sensibilidade semelhante entre os 3 testes (VIA versus VILI  $p=1,0$ ; VIA versus CO  $p=0,591$ ; VILI versus CO  $p=0,591$ ), mas a CO teve especificidade e VPP, significativamente maiores do que os testes visuais ( $p<0,001$ ) (99). Tanto VIA quanto VILI tiveram características semelhantes na detecção de NIC de alto grau, corroborando com os dados desse trabalho.

No entanto, autores recomendam precaução na interpretação das medidas de precisão observadas, uma vez que certo grau de erro de classificação no padrão ouro não pode ser excluído, principalmente em relação à colposcopia que também é um exame subjetivo (54).

Em estudo realizado em Luanda, Angola os autores apontam para as seguintes questões: a subjetividade na interpretação dos resultados e menor reprodutibilidade dos testes visuais, variações nos métodos de treinamento e deficiência no controle de qualidade e

monitoramento do desempenho dos testes, diferentes habilidades e experiência dos profissionais que executaram os testes, e diferentes critérios e habilidades para o diagnóstico histopatológico de NIC (97). As taxas de positividade da VIA foram relativamente constantes durante o período de estudo e que as taxas de positividade da VILI aumentaram significativamente, passando de 8% no início para 59% no final do estudo, mostrando que os profissionais que executaram o teste não obtiveram habilidade de distinguir claramente as colorações da cérvix uterina após aplicação do Lugol, apesar do treinamento, reforçando a necessidade de re-treinamento, supervisão e monitoramento contínuos.

Uma possível explicação para os melhores valores de desempenho dos testes verificados pode ser o tempo de treinamento dos examinadores em relação aos TIV nesse estudo que foram superiores (130 horas - aproximadamente 40 dias) aos relatados na literatura onde o tempo de treinamento descrito para os profissionais médicos e paramédicos que realizarão os testes varia em média de 3 a 14 dias (27,83,84), junto com sessões curtas de discussão de casos quando de dúvidas e recorrendo sempre ao manual prático de inspeção visual do IARC para tentar saná-las.

Na Índia, dados referentes ao START demonstraram que a VIA, VILI e CO ( $\geq$  ASCUS e  $\geq$  AGUS) foram positivas em 16,9%, 15,6% e 6,1% das mulheres, respectivamente (99), as quais foram superiores às encontradas no presente estudo onde a VIA apresentou 10,0% de positividade, a VILI 10,5% e a CO 4,9%. Um período de amadurecimento do aprendizado, variando de poucas semanas a poucos meses tem sido observado após o treinamento inicial sendo que reciclagens periódicas e curtas parecem ser úteis na formação desses profissionais. A taxa de positividade da VIA para os recém treinados variam entre 20 e 35%, diminuindo para menos de 15% após decorrido certo tempo do aprendizado (84).

Comparando essas taxas com as obtidas nesse estudo em relação à positividade dos TIV separadamente em torno de 10,0% e em paralelo de 13,3%, presume-se que o tempo de treinamento maior pode ter influenciado esses resultados. No entanto, Ngoma et al. encontraram taxas de positividade menores de 3,8% para VIA e 4,8% para VILI entre as 10.378 mulheres rastreadas as quais foram diminuindo gradualmente apenas após os períodos de treino e re-treinamentos durante os 5 anos do estudo (101).

Os dados acima nos fazem pensar que talvez, o tempo de duração de cada estudo seja outro fator importante que justificaria a



diminuição das taxas de positividade, uma vez que a aprendizagem, amadurecimento e interpretação dos TIV podem se tornar mais acuradas, melhorando a sensibilidade e especificidade. Já os valores preditivos dependeriam também da prevalência da lesão e do tamanho da amostra estudada.

Deve-se lembrar também que no geral, todos os testes de rastreamento e particularmente, os testes visuais detectam predominantemente as lesões do epitélio escamoso e apresentam valor limitado na detecção de lesões precursoras glandulares, decorrentes das dificuldades na amostragem e visualização do canal endocervical e da menor experiência do examinador em reconhecer o Adenocarcinoma (13,81).

Nesse estudo utilizou-se da aplicação em paralelo das quatro modalidades de inspeção visual como tentativa para minimizar as taxas de FN, inclusive as respectivas magnificações também foram realizadas com esse intuito. O tempo dispendido para a aplicação e avaliação dos TIV foi em torno de 2 minutos após a coleta da CO e isso não acarretou transtornos ou maiores desconfortos para a paciente com apenas 1,1% das mulheres referindo ardência como efeito colateral.

Das quatro modalidades, os melhores desempenhos, mesmo não sendo estatisticamente significativos, foram os da VIA e VILIM, pois, apresentaram discretamente melhor E e menor TFP. Contudo, os TIV aplicados em conjunto funcionaram melhor. Com uma sensibilidade razoável, especificidade sempre boa, alto VPN, baixo VPP, aceitável TFN e baixa TFP os testes de inspeção visual, aplicados separadamente ou em paralelo, mostraram ser uma boa modalidade. Eles podem ser utilizados como adjuvantes ou talvez, até mesmo opcionais à CO no rastreamento das lesões precursoras do colo uterino, especialmente em locais cuja infra-estrutura e os recursos financeiros tornam inviáveis o rastreamento primário com a CO. No entanto, necessita-se de mais estudos com metodologia similar na literatura com os 4 tipos de TIV para que possamos averiguar a reprodutibilidade e comparabilidade dos nossos achados.

Afim de avaliar o efeito do rastreamento utilizando VIA (4%) sobre a taxa de incidência e mortalidade por câncer cervical, um estudo randomizado controlado foi conduzido no distrito Dindigul, Índia, durante 7 anos (2000-2007), onde as mulheres dos 114 agrupamentos foram randomizadas para serem rastreadas pela VIA (1 ciclo), executada por enfermeiras treinadas, ou para o grupo controle (não rastreadas pela VIA) que receberam informações e orientações sobre

diagnóstico precoce, tratamento do câncer cervical e os serviços de atendimento local (87). O grupo de intervenção teve a redução significativa de 25% na incidência de câncer cervical (RR 0,75) e de 35% na mortalidade por esse tipo de câncer (RR 0,65) comparado ao grupo controle. Portanto, o rastreamento primário com a VIA na presença de um bom treinamento e com controle de qualidade continuados, é um método eficaz para prevenir o câncer cervical em países em desenvolvimento.

Além de serem mais baratos, eficientes e seguros onde o resultado está imediatamente disponível, permitindo o encaminhamento imediato para testes de confirmação (colposcopia/ histologia), os TIV requerem um baixo nível de infra-estrutura (28). Programas que utilizam testes cujos resultados não estão disponíveis imediatamente, especialmente nos países menos desenvolvidos, quase sempre resultam em taxas inaceitavelmente altas de perda de seguimento entre a população rastreada (102).

### **5.9 Concordância interobservador dos testes de inspeção visual**

Os testes de inspeção visual, assim como a CO são essencialmente subjetivos onde o controle de qualidade é uma questão importante (13,31).

Considerando-se os valores do *kappa* (variação de 0,76 a 0,83) do presente estudo, todas as modalidades de inspeção visual demonstraram ser, possivelmente replicáveis e com boa margem de concordância entre os observadores, desde que haja treinamento prévio adequado e retreinamento com sessões de discussão rápidas posteriores para esclarecimentos, principalmente, dos casos onde há dúvidas na interpretação, as quais foram realizadas e são recomendadas pela literatura (27,83,84,97,101).

Não houve diferença ou melhora na concordância interobservador utilizando a magnificação, tanto para a VIA como para a VILI. Já entre todas as modalidades em especial a VILI e VILM foram as que apresentaram melhor concordância interobservador, provavelmente, pela leitura e coloração amarelada do lugol ser realizada imediatamente, não necessitando portanto, de pelo menos 1 minuto para serem interpretadas como para a VIA, além do acetobraqueamento dessa ser às vezes, difícil de localizar, especialmente se a área afetada for pequena ou dentro da ZT ou próxima a uma área extensa de

metaplasia imatura e quando existe extensão glandular que por vezes, confunde o examinador.

No entanto, algumas mulheres que sofreram cauterização podem apresentar um afinamento do epitélio ectocervical propiciando o aparecimento de positividade nos TIV, especialmente do VILI e VILIM e, consequentemente ocasionando resultados FP.

No amplo estudo transversal realizado em países da Índia e África pela ACCP com 54.981 mulheres rastreadas com a VIA, uma concordância moderada de 64,5% ( $kappa = 0,38$ ) foi observada entre o instrutor e os profissionais de saúde que aplicaram a VIA. As taxas de concordância variaram de 52,8% a 80,2% e os valores de  $kappa$  apresentaram variação de 0,15 a 0,65 entre os onze centros do estudo (32). Comparativamente, o presente estudo alcançou melhor concordância para VIA entre o 1º e o 2º examinadores, provavelmente, relacionada com o maior tempo de treinamento antes do início do estudo e também à dedicação da técnica de enfermagem que executou os testes.

Entretanto, como o 2º observador (médico) dos TIV foi quem treinou o 1º observador (técnica de enfermagem), isso pode ter ocasionado viés de aplicabilidade, especialmente nos casos de TIV classificados como duvidosos que talvez, possam ter sido considerados de maneira diferente entre esses.

Três examinadores médicos que trabalham internacionalmente com a VIA na Índia, Peru e África do Sul, individualmente, avaliaram 144 fotografias da cérvix uterina após aplicação de ácido acético sem nenhuma informação clínica ter sido fornecida (85). A concordância bruta total entre os três avaliadores foi de 66,7% (96 de 144) com  $kappa$  de 0,57 concluindo-se então, que a utilização de fotografias pode ser útil para o ensino da VIA e para controle de qualidade dentro dos programas de rastreamento que a utilizam. Isso vem de encontro ao nosso treinamento em relação aos TIV que sempre utilizou o Atlas de fotografias do IARC tanto para treinamento como para discussão de dúvidas e promoveu uma melhor concordância interobservador, mesmo sendo examinadores menos experientes que os 3 citados acima.

A VIA foi executada tanto por um médico como por uma enfermeira, cegados para os resultados do teste, que fizeram o mesmo treinamento durante duas semanas utilizando os critérios do IARC num estudo transversal recente com 406 mulheres, conduzido na clínica de colposcopia do Hospital Universitário de Karnataka na Índia (86). A concordância dos resultados entre ambos para o limiar de  $NIC \geq 2$

mostrou-se baixa para moderada ( $kappa = 0,36$ ), diferentemente do presente estudo que mostrou uma boa concordância entre a técnica de enfermagem e o médico ginecologista ( $kappa = 0,77$ ).

Contudo, enfermeiros treinados podem ser uma alternativa eficaz de recursos humanos para o rastreamento do câncer cérvico-uterino utilizando a VIA como método de triagem preliminar. Porém, treinamento intensivo e sessões de reforço periódicas são necessários para que se consiga reduzir os resultados falsos positivos e com isso, o custo tanto para o paciente como para o sistema de saúde (86).

Procedimentos de controle da qualidade para VIA ainda precisam ser melhor padronizados, o que parece ser um difícil desafio. Constante monitorização e re-treinamento freqüente dos profissionais que realizam o teste são necessários para assegurar a consistência do desempenho, além do cuidado que se deve ter com a aplicação do ácido acético sobre o colo uterino para evitar sangramento que interfere na interpretação dos resultados dos testes (29). Também é importante monitorar se a concordância interobservador alcançou 70% ( $kappa > 0,40$ ) (84).

### **5.10 Desempenho da associação entre a Colpocitologia e a Inspeção Visual**

A adequação ou validade de um teste de rastreamento depende não só da sua precisão que é medida principalmente, pela sensibilidade e especificidade, mas, também da sua simplicidade e segurança. Além disso, VPP e o VPN podem ser usados para medir a adequabilidade dos testes de rastreamento, porém, essas duas medidas dependem muito da prevalência da doença (54). Quanto mais sensível um teste, melhor será seu valor preditivo negativo, ou seja, maior será a segurança de que um indivíduo com resultado negativo não apresente a doença em questão no entanto, quanto mais específico for o teste, melhor será seu valor preditivo positivo, obtendo-se maior segurança e confirmação da doença no indivíduo que apresente um resultado positivo (128,134).

Sabe-se que a CO e a VIA e conseqüentemente, todas as modalidades de inspeção visual são exames que envolvem a subjetividade do examinador. Mesmo existindo critérios definidos para achados positivos para VIA e VILI, a possibilidade de uma decisão objetiva por parte do examinador pode ser difícil, aumentando a TFP quando submetidos à colposcopia (93).

Todas essas medidas de características de um teste podem ser avaliadas, desde que um teste de referência (padrão ouro) adequado seja efetuado para distinguir os indivíduos que são verdadeiramente doentes daqueles que não são (54). Sabe-se que mesmo o padrão ouro não está livre de erros. Segundo a OMS (55), torna-se impraticável determinar a presença de doença pela colposcopia e biópsia em todas as mulheres inseridas no estudo, assim como é eticamente questionável submeter a esse conjunto de procedimentos diagnósticos que apresentam algum grau de risco, todas as mulheres assintomáticas e de baixo risco com teste negativo no rastreamento.

Para tentar minimizar o viés de verificação é necessário que uma amostra de 100% ou estatisticamente significativa e aleatória das mulheres consideradas negativas (55) pelos cinco testes seja avaliada pela colposcopia, além disso, as frações amostrais de testes negativos precisam incorporar informações sobre a prevalência da doença e tamanho global da amostra (56). Com esse intuito, o presente estudo analisou 18,5% das mulheres com TIV e CO negativas. A prevalência de NIC de alto grau nesse grupo foi de 0,73% (1 caso de 137) e cuja localização foi endocervical.

Comparando-se a aplicação paralela da CO ampla e TIV com aplicação isolada dos mesmos cujo ponto de corte para doença foi NIC  $\geq 2$  houve um ganho na sensibilidade e diminuição na TFN. Quando comparadas às proporções de FN observou-se um ganho de 33,3% a favor da aplicação paralela dos testes e de 20% com os TIV isolados em relação à CO ampla. Em contrapartida, houve uma redução estatisticamente significativa de aproximadamente 5,5% na especificidade (97,9% para 92,5%) e um conseqüente aumento significativo na TFP de 5,9% (2,1% para 8,0%) comparando-se a combinação dos testes com a CO ampla isoladamente. Em relação aos TIV considerados de forma isolada, isso não foi verificado. Já o VPP caiu pela metade em relação à CO ampla e aumentou 1,5% em relação aos TIV. O VPN permaneceu praticamente o mesmo e tornando-se quase perfeito quando da aplicação em paralelo (99,9%).

Explicação para isso é que os testes aplicados em paralelo aumentam a sensibilidade e o VPN para uma dada prevalência acima dos valores de cada teste em separado. Em contrapartida, a especificidade e o VPP diminuem (128). Então, no caso de testes aplicados dessa forma, a possibilidade de uma doença ser omitida é bem menor, mas diagnósticos FP também são mais prováveis.

Assim, a utilização de testes de triagem para doenças na população em geral tende a classificar muitos indivíduos como falsos positivos, pois a prevalência da maioria dessas doenças na população geralmente é muito baixa (134). Além da queda da especificidade, isso também poderia justificar o valor para TFP encontrado, uma vez que a prevalência da NIC de alto grau na RFCCF foi baixa. Portanto, com a aplicação em paralelo da CO e TIV no rastreamento, apenas 8 em cada 100 mulheres teriam que ser investigadas adicionalmente pela colposcopia e/ou biópsia, levando ao aumento de gastos e da ansiedade associada ao diagnóstico. Contudo, esses transtornos ainda são bem menores que as consequências tardias do diagnóstico.

A associação entre a CO e TIV apresentou-se mais sensível do que ambos separadamente, além de apresentar alto VPN (99,9%), sendo esse suficientemente elevado para garantir o rastreamento de mulheres negativas e com NIC 1 (94) demonstrando assim, sua utilidade clínica que deve ser baseada, principalmente nos seus valores preditivos positivo e negativo (84).

Ao se associar os TIV, aplicados de forma paralela, ou seja, logo após a coleta para CO, foi uma tentativa para minimizar a TFN, principal problema encontrado no rastreio das lesões precursoras e do próprio câncer cervical quando se utiliza apenas o exame da CO. As principais consequências são o retardo ou falta de tratamento das pacientes ou a perda do seguimento dessas mulheres, uma vez que a cobertura pelo exame Papanicolaou no Brasil principalmente, entre as usuárias do SUS é extremamente baixa, conforme o inquérito domiciliar realizado pelo Ministério da Saúde em 2002-2003 (19) e outro inquérito de base populacional realizado na zona urbana de Florianópolis em 2009 (20).

Do ponto de vista estatístico, o mais importante dado desse estudo foi a diminuição da TFN tanto em relação à CO ampla como aos TIV isoladamente, passando de 40,0% e 20% respectivamente, para 6,7% com a aplicação paralela da CO e TIV ou seja, apenas 7 em cada 100 mulheres teriam um resultado negativo estando a doença presente. Entretanto, se essas 7 mulheres fizerem seus controles consecutivos, a doença ainda será diagnosticada em fase pré-invasora, porque a progressão de uma lesão precursora de alto grau ou seja, de NIC 2 e NIC 3 para o câncer invasor está em torno de 1,5% a 12%, respectivamente (41).

Comparativamente aos achados de Netto et al. (21) que avaliaram o Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino

e encontraram 27,3% de TFN e 12,5% de TFP, obteve-se com a metodologia do presente estudo uma redução de 4,5% em relação à TFP. Contudo, essa diminuição foi muito mais expressiva para a TFN que teve uma redução de 20,6%. Observou-se também que a S (72,7%) e a E (87,5%) anteriormente verificadas também foram melhores no presente estudo.

O aumento de 33,3% na sensibilidade e na redução da TFN, além do VPN de quase 100% e 8,0% de TFP obtidas pelo presente estudo, dentro de um programa de rastreamento para lesões precursoras e câncer de colo uterino que utiliza apenas a CO como metodologia, como é o caso do Brasil, representa um ganho enorme. Ou seja, um maior número de mulheres seria rastreado, e portanto, diagnosticado com lesões precursoras. Ter-se-ia, provavelmente, uma baixa taxa de perda de seguimento e também melhor segurança dos testes aplicados no rastreamento, assim como um baixo número de mulheres seria encaminhado, desnecessariamente para exames adicionais como colposcopia/biópsia e histopatologia. Isso promoveria uma redução das filas de espera para tais exames complementares que no nosso cenário atual encontra-se extremamente dificultado.

Partindo-se do pressuposto que se dentro de um sistema combinado de testes, algum deles puder fornecer resultados imediatos, isso levaria a uma redução da perda global das taxas de seguimento do que se todos os testes necessitarem de um tempo maior para processamento e para os resultados (84). Todas as modalidades de inspeção visual oferecem, essa vantagem, enquanto que até o momento nem os resultados da CO nem da HC II podem ser obtidos imediatamente.

Em Harare, Zimbábue, a combinação de testes em série para rastreio de  $NIC \geq 2$  envolvendo a VIA seguida pelo teste para HPV, a sensibilidade e especificidade foram de 63,6% e 81,9% em comparação com 43,3% e 91%, respectivamente, para a CO seguida pelo teste HPV (102). A sensibilidade individual da VIA, CO e do teste para HPV foi de 77%, 44% e 80%, respectivamente, enquanto a especificidade foi de 64%, 91% e 61%. Os VPP foram de 18,6% para VIA, 33,3% para CO e 18,1% para HC II. Já os VPN para cada teste foram de 96,3%, 94,9% e 96,6%, respectivamente.

Comparativamente, no presente estudo, a associação entre a CO e TIV apresentou valores para os parâmetros diagnósticos superiores aos verificados para as combinações VIA/ HC II e CO/ HCII e mesmo individualmente, a S, E, e VPN foram maiores, entretanto,

apenas os VPP foram inferiores, principalmente, quando comparado com a CO.

Na zona rural de Chongqing, sudoeste da China entre 2006 a 2009, um grande estudo de base populacional com 10.269 mulheres que avaliou o efeito da aplicação combinada da VIA / VILI sobre o diagnóstico de casos de câncer cervical e de lesões pré-cancerosas, conseguiu detectar já na primeira triagem mais da metade das lesões de NIC 2 (57,7%), a maioria das lesões de NIC 3 (89,3%) e todos os casos de câncer (100%) (96). Os autores recomendaram que em outras regiões economicamente e geograficamente desfavoráveis nas quais as várias etapas do rastreamento do câncer cervical não são logisticamente ou financeiramente viáveis, uma única triagem das mulheres com VIA / VILI pode ser a estratégia mais eficiente para detectar a maioria das lesões pré-cancerosas e o câncer cérvico uterino.

No Brasil, estudo realizado no centro de referência em patologias do trato genital inferior de São José-SC, avaliou a desempenho diagnóstico da VILI e CO aplicados separadamente e em paralelo no rastreamento da NIC de alto grau sendo apenas a histologia o padrão ouro utilizado para 538 mulheres que se submeteram à colposcopia e biópsia no período de 2 anos (103). A combinação da VILI com o critério amplo da CO ( $\geq$  ASCUS) ocasionou um grande aumento da sensibilidade (96,8%) porém, à custa de uma grande redução na especificidade (8,1%) e de uma taxa excessiva de diagnósticos falsos positivos (91,8%) tornando assim, uma combinação inviável para o rastreamento das lesões precursoras do câncer cervical nessa população que era de alto risco e com alta prevalência de NIC de alto grau (17,5%). Este cenário é totalmente diferente do presente estudo focado no rastreamento, portanto, nessa população de baixa prevalência das lesões precursoras, se verificou diferenças entre todos os valores dos parâmetros diagnósticos, principalmente em relação à especificidade e TFP.

Em um estudo realizado na Colômbia, os resultados indicaram que a adição de VIA / VILI realizadas pelo mesmo observador aumentou a sensibilidade em até 15%, sem uma diminuição importante na especificidade (95). O mesmo ocorreu no presente estudo, porém o aumento em relação à sensibilidade foi praticamente o dobro, enquanto a especificidade permaneceu num valor razoável, comparativamente.

Os autores colombianos concluíram que tais dados têm grande relevância para programas de rastreamento do câncer cérvico-uterino na América Latina, uma vez que a combinação paralela de VIA / VILI e



CO (ponto de corte em LSIL) revelaram o melhor desempenho como uma estratégia de rastreamento (95) o que vem corroborar com os dados do presente estudo, além do que essas estratégias devem ser consideradas, primariamente, para populações de alto risco e com baixo acesso a um acompanhamento adequado onde o máximo de benefício e segurança poderia ser obtido com tal metodologia.

Isso vem de encontro às diferenças regionais observadas no vasto território brasileiro que apresenta populações de baixo e alto risco dependendo do local, haja vista as estimativas do INCA para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência de câncer do colo uterino para cada região do Brasil onde nossa metodologia talvez, fosse de extrema aplicabilidade. Faz-se necessário um estudo multicêntrico com amostragem de todas essas regiões para melhor avaliar a estratégia aqui proposta.

Além disso, questões fundamentais como o profissional realizador do teste, os treinamentos, o controle de qualidade e integração dos testes com as atividades de rotina devem ser levados em conta como restrições possíveis para o sucesso desses programas (95).

Essas questões podem ser verificadas no Programa Nacional de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer do Colo Uterino que encontra grandes dificuldades na sua aplicação nos níveis regionais, estaduais e municipais em relação à sua cobertura, conforme dados dos 2 inquéritos domiciliares (19,20). Além disso, desde 2002 nunca mais aconteceu uma campanha nacional organizada pelo Ministério da Saúde e nem outras estratégias foram testadas ou incorporadas ao referido programa até o presente momento.

Outro resultado importante do presente estudo foi que mudanças no ponto de corte no desfecho para os TIV ( $\geq$  NIC 1) melhoraram alguns parâmetros da associação em paralelo da CO ampla e TIV, mas cujo desfecho histológico foi o NIC  $\geq$  2. Houve uma melhora de 3,8% na especificidade e uma redução pela metade (de 8,0% para 4,2%) na TFP, sendo ambas estatisticamente significativas. Embora o aumento do VPP de quase 13% não fosse estatisticamente significativo, outros parâmetros (S, VPN e TFN) se mantiveram, mostrando que nos estudos com TIV o ponto de corte a ser considerado deva ser NIC  $\geq$  1, uma vez que é por vezes, difícil diferenciar se o resultado foi sugestivo de baixo ou alto grau. Além disso, o resultado pelos critérios dos TIV é dado como positivo ou negativo.

No entanto, a associação entre a CO ampla e os TIV quando o desfecho foi NIC  $\geq$  2 comparando-se com o desfecho NIC  $\geq$  1 na

histologia, percebeu-se que a S teve uma redução discreta e não significativa de 1,3%, enquanto a E e o VPP tiveram aumento estatisticamente significativos de 3,3% e de 37,4%, respectivamente. Já o alto VPN permaneceu praticamente o mesmo para os dois desfechos. A diminuição de 3,4% na TFP e o aumento de 1,3% na TFN não foi estatisticamente significativa. Provável explicação para essa diminuição da S e conseqüente aumento TFN pode ser o fato que dependendo do aspecto à inspeção visual que assumem as áreas de metaplasia, essas se tornam difíceis de serem diferenciadas nos TIV e geralmente são classificadas como testes positivos, que depois na colposcopia/biópsia são confirmadas como negativas. Isso também acontece na colposcopia quando a diferenciação do aspecto das lesões entre sugestiva de metaplasia imatura e sugestiva de grau menor torna-se difícil e, só mesmo a histologia para diferenciá-las (103).

Outro aspecto importante que se deve considerar e que talvez, tenha subestimado os parâmetros diagnósticos dos TIV é que no presente estudo, os testes duvidosos foram considerados como positivos com conseqüente aumento dos casos FP e diminuição do VPP, diferentemente dos outros estudos da literatura que seguem o manual do IARC, o qual os considera como negativos. Todavia, em se tratando de rastreamento, acreditamos que é mais prudente considerá-los dessa forma, pois, temos que levar em consideração as perdas que podem ocorrer com um resultado negativo e suas conseqüências para a saúde daquela mulher, lembrando ainda que estamos lidando com testes subjetivos. Até mesmo a histopatologia como padrão ouro é subjetiva (115,116) e não está livre de erros na interpretação, mesmo com CQ (115). Já os casos FP são menos nocivos à saúde feminina determinando apenas investigação complementar.

### **5.11 Considerações sobre o custo-efetividade dos testes diagnósticos**

O custo-efetividade de diferentes estratégias de rastreamento do câncer cervical na Índia, Quênia, Peru, África do Sul, China, Tailândia e Honduras foram avaliados através de modelos empíricos baseados em computador (105–108). As estratégias mais rentáveis foram aquelas que exigem menor número de consultas resultando em um melhor tratamento ou seja, as que incorporaram a VIA ou o teste para o HPV em uma ou duas consultas clínicas em relação às de três consultas dos programas baseados na CO convencional em cenários com poucos recursos.

No Brasil, um estudo exploratório sobre a análise econômica de custo-efetividade mostrou que para detectar um caso a mais de câncer cérvico uterino ou lesão precursora, faz-se necessário, o investimento de R\$ 14.586,45 reais para o teste de CO; R\$ 146.638,46 para o HC II para HPV aplicado de forma isolada, cuja coleta foi realizada por profissional de saúde; R\$ 47.805,30 para a combinação da CO com o teste HC II para HPV e R\$ 23.918,50 reais para CO em meio líquido (62).

Nesse mesmo estudo, foram estimados os preços que a HC II para HPV, CO em meio líquido precisariam assumir no sistema público, de maneira a atingirem razão de custo-efetividade equivalente à da CO. Tomando por base o valor do reembolso para o laboratório de R\$ 5,37 reais pago para o teste de Papanicolaou na época do estudo, os valores reembolsados pelo SUS para os testes de HC II para HPV, CO em meio líquido e da combinação da HC II com a CO convencional, deveriam ser, no máximo, R\$ 19,12, R\$ 8,22, e R\$ 11,82, respectivamente. Portanto, o teste de CO convencional apresentou a melhor razão de custo-efetividade adicional entre todas as estratégias de rastreamento analisadas.

Entretanto, a avaliação dessas tecnologias propostas precisa também considerar os custos associados com a obtenção, processamento e interpretação dos exames, bem como aqueles referentes ao reexame decorrente de amostras inadequadas e aos custos de investigar e tratar mulheres com testes falso-positivos, os quais não foram levados em conta nesse estudo.

Testes de rastreamento mais sensíveis, uma vez que garantem que uma proporção maior de indivíduos com doença seja captada no rastreamento, podem permitir um espaçamento dos intervalos de repetição dos mesmos sem prejuízo à segurança e com implicações importantes para os custos e eficiência comparativa entre os métodos.

As tecnologias de rastreamento como a CO em meio líquido e a HC II para HPV têm sensibilidade, especificidade e custos bastante diversos, e até o momento, apenas o teste de CO faz parte dos procedimentos cobertos pelo SUS.

Até o momento, não existe no Brasil nenhum estudo relacionado ao custo-efetividade dos TIV que acreditamos ser bem menor que as metodologias apresentadas acima e que não fazem parte dos procedimentos cobertos pelo SUS.

Para os TIV necessita-se apenas de 2 ml de Ácido Acético a 5%, 2 ml de Lugol a 1%, 3 unidades de gaze fenestrada ou chumaços de

algodão que, praticamente são de fácil aquisição ou já estão disponíveis nas UBS e de uma lupa.

Para exemplificar o custo dos TIV, consideremos os valores menos onerosos em R\$ reais de orçamentos realizados nas redes de farmácias de manipulação (Dermus, Galênica, SESI, Biofórmula e Extrato Vital) e nas lojas de materiais médico-hospitalares (Santa Apolônia, Dental da Ilha, Farmácia da rede SESI) da Grande Florianópolis para os seguintes materiais:

- 1 litro de Lugol a 1% = R\$ 45,00
- 1 litro de Ácido Acético a 5% = R\$ 42,00
- 1 pacote de gaze com 500 unidades = R\$ 22,50

Para aplicação dos TIV gastar-se-ia R\$ 0,08 centavos de Ácido Acético, R\$ 0,09 centavos de Lugol e R\$ 0,14 centavos de reais de gaze fenestrada, ou seja, um aumento total de R\$ 0,31 centavos por pessoa. Contudo, se somado ao valor pago pelo SUS para o laboratório em relação à CO que no momento é de R\$ 6,64 reais (135) necessitar-se-ia de R\$ 6,95 reais por mulher atendida para realização da prevenção do câncer de colo uterino. Portanto, os TIV podem oferecer uma redução dos FN com um baixo aumento de custo do rastreamento.

Considerando-se os estudos existentes na literatura que mostram o ganho em relação ao custo benefício e na diminuição da incidência do câncer cervical através da VIA (105–108), acreditamos que há necessidade de tentar implementar a estratégia proposta nesse estudo e futura análise exploratória de custo efetividade.

Específicas de cada país, as decisões sobre a melhor estratégia para o controle do câncer do colo uterino necessitam de muitas fontes de dados, além de terem que levar em conta o perfil epidemiológico, econômico, social, político, fatores culturais da população e devem ser feitas apesar da considerável parcela de informações incertas e incompletas (105).



## 6 CONCLUSÕES

Sumarizando, conforme os dados do presente estudo concluiu-se que:

1. A CO separadamente apresentou-se com desempenho diagnóstico moderado e inferior à aplicação dos testes em paralelo na amostra.
2. Os TIV quer sejam, aplicados separadamente ou em paralelo demonstraram ter sido uma boa modalidade para o rastreamento das lesões precursoras e câncer do colo uterino na população estudada.
3. A aplicação em paralelo da CO ( $\geq$  ASC-US) com as quatro modalidades dos TIV demonstrou ter sido uma excelente opção na detecção precoce das lesões precursoras e câncer do colo uterino entre as participantes da RFCCF.
4. A concordância interobservador para CO foi boa entre o 1º e 2º observadores e pobres entre esses e o 3º observador. Para os TIV, VIA, VIAM a concordância entre os 2 examinadores foi razoavelmente boa e para a VILI e VILIM foram muito boas. A concordância interobservador para a histopatologia foi quase perfeita.
5. A prevalência de NIC de alto grau na RFCCF foi de 1,7% sendo que 1,02% corresponderam a NIC 2 e 0,68% a NIC 3.
6. O município de Florianópolis foi o que obteve a prevalência mais alta NIC de alto grau (3,0%), sendo praticamente similares entre Palhoça (0,2%), São José (0,1%) e Biguaçu (0,1%).
7. As NICs de alto grau acometeram em sua maioria todos os quadrantes da cérvix uterina, ou seja, apresentaram-se com grande extensão no momento do diagnóstico.
8. Ambos os epitélios do colo uterino (ectocervical e endocervical) foram concomitantemente, acometidos pelas NICs de alto grau.

Portanto, tanto a CO isolada como os TIV apresentaram-se com bom desempenho diagnóstico na detecção precoce das lesões precursoras do câncer cervical, mas, quando da aplicação em paralelo de ambos os testes nessa população de baixo risco, esse desempenho foi superior, principalmente, em relação à diminuição da TFN.



## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Necessita-se de mais estudos com metodologia parecida ou seja, utilizando a CO e as 4 modalidades dos TIV para verificar a reprodutibilidade e comparabilidade dos achados desse estudo.

Enquanto, os TIV detectam, preferencialmente, lesões do epitélio escamoso, a CO consegue obter material também do epitélio glandular e portanto, os 2 métodos se completam e quando associados verificou-se uma melhor sensibilidade e menor TFN.

O uso da magnificação (VIAM e VILIM), apesar de não apresentar diferença entre os testes realizados a olho nu (VIA e VILI) mostrou-se útil nos casos duvidosos e portanto, acreditamos que uma lupa deva fazer parte do arsenal de rastreamento de uma UBS pois, apresenta também utilidade na avaliação de lesões vulvares, penianas como de toda pele.

Há necessidade dos laboratórios, serviços de saúde e de organizações profissionais tomarem iniciativa para garantir que todos os laboratórios de *screening* de material cérvico vaginal adotem procedimentos de controle de qualidade interna e externa, regular e sistematicamente tanto no estado de Santa Catarina como no restante do Brasil. Além disso, capacitações regulares para os profissionais que realizam a leitura dos esfregaços cérvico vaginais sejam esses, patologistas ou citotécnicos, devem ser realizadas com frequência, especialmente em relação às classificações dos padrões citomorfológicos, uma vez que a interpretação da CO é subjetiva.

Em relação à coleta da CO e à execução dos TIV quer sejam, realizados tanto por médicos como por outros profissionais da saúde (enfermeiros e técnicos de enfermagem) necessitam de treinamentos, capacitações e controle de qualidade regularmente, uma vez que se trata de testes de caráter subjetivo e examinador dependente.

A desinformação é uma das grandes barreiras para o êxito de qualquer projeto que objetive a prevenção. Mesmo que haja oferta desse serviço nas unidades públicas de saúde, a qual deva ser preferencialmente, sob a forma de demanda livre, isso não representa garantia de adesão à sua prática pelas mulheres.

Atualmente, verifica-se que essa desinformação e falta de preparo para a coleta da CO está presente também principalmente, entre os profissionais do Programa de Saúde da Família, o qual é considerado pelo Ministério da Saúde uma referencia nacional, fazendo-se



necessária, educação continuada desses profissionais por meio de capacitações regulares.

Contudo, a melhora do rastreamento com uso dos TIV em paralelo com a CO por si só, não promoverá uma diminuição das taxas de incidência de lesões precursoras e câncer cervical se a cobertura dos exames continuarem baixa, como acusa o atual cenário brasileiro. Portanto, mais esforços são requeridos por parte dos órgãos competentes em nível nacional, estadual e municipal, dos profissionais da saúde que trabalham em serviços assistenciais e de prevenção para que se obtenha uma significativa melhora, tanto em relação à qualidade como em relação à cobertura do rastreamento e prevenção do câncer do colo uterino no Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C. Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30(2):139-46
2. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume10: Cervix Cancer Screening. Chapter 6: Summary of data. Lyon: IARC Press, 2005:227-36. Available from: <http://iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/handbook-chap6.pdf>. Accessed May 4, 2012.
3. World Health Organization-WHO. Manual on the prevention and control of common cancers. Geneva, Switzerland, 1998:8-31. Available from: <http://www.who.int/en/>. Accessed May 4, 2012.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas 2012. INCA, 2012:35-7. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativas2012>. Accessed May 5, 2012.
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008: cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase N° 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed Jun 16, 2012.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. O HPV e câncer. INCA. Available from: [http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=327](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=327). Accessed Aug 28, 2012.
7. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244–265.

8. Castle PE. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8(3):224-30.
9. Haverkos HW. Multifactorial etiology of cervical cancer: a hypothesis. *MedGenMed* 2005; 7(4):57.
10. De Palo G, Chanen W, Dexus S. Trad. Garibalde Mortoza Júnior. O colo uterino In: *Patologia e Tratamento do Trato Genital Inferior*. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002:2-123.
11. Schiffman M, Castle PE. Human Papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:930-4.
12. Faridi R, Zahra A, Khan K, Idrees M. Oncogenic potential of human papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. *Virology* 2011;8(1):269.
13. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2005;89:4-12.
14. Bayo S, Bosch FX, Sanjosé S, Muñoz N, Combita AI, Coursaget P et al. Risk factors of invasive cervical cancer in Mali. *Int J Epidemiol* 2002; 31:2002-9.
15. Russo E, Kupek E, Zanine RM. Vaginal delivery and low immunity are strongly associated with high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a high-risk population. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15(3):195-9.
16. Gravitt PE, Belinson JL, Salmeron J, Shah KV. Looking ahead: a case for human papillomavirus testing of self-sampled vaginal specimens as a cervical cancer screening strategy. *Int J Cancer* 2011;129(3):517-27.

17. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero. INCA, 2011:1–14. Available from: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_nacional\\_controle\\_cancer\\_colo\\_uterio/](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/). Accessed Dec 10, 2011.
18. Martins LFL, Thuler LCS, Valente JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(8):485-492.
19. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Instituto Nacional do Câncer. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. INCA, 2004. Available from: <http://www2.inca.gov.br>. Accessed Jun 07, 2012.
20. Gasperin SI, Boing AF, Kupek E. Cobertura e fatores associados à realização do exame de detecção do câncer de colo de útero em área urbana no Sul do Brasil: estudo de base populacional. *Cad. Saúde Pública* 2011;27(7):1312–22.
21. Netto AR, Ribalta JCL, Fochi J, Baracat EC. Avaliação dos métodos empregados no programa nacional de combate ao câncer do colo uterino do ministério da saúde. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001;23(4):200-15.
22. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141(7):680-89.
23. Nanda K, Macroy DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132(10):810-19.

24. Arbyn M, Schenk U. Detection of false negative pap smears by rapid reviewing. A meta-analysis. *Acta Cytol* 2000;44:949-57.
25. Rogstad KE. The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG* 2002;132:810-9.
26. Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E, Westin MC, Martinez EZ, Montenor EB. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening vs. 10% random rescreening. *Acta Cytol* 2005;49(3):244-81.
27. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:71-7.
28. Sauvaget C, Fayette J-M, Muwonge R, Wesley R, Sankaranarayanan R. Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113(1):14-24.
29. Bomfim-Hyppólito S, Franco ES, Franco RGDMM, De Albuquerque CM, Nunes GC. Cervicography as an adjunctive test to visual inspection with acetic acid in cervical cancer detection screening. *Int J Gynecol Obstet* 2006;92(1):58-63.
30. Wright TC. Chapter 10: Cervical cancer screening using visualization techniques. *J Nat Cancer Inst Monographs* 2003;10032(31):66-71.
31. Sankaranarayanan R. Cervical cancer in developing countries. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2002;96:580-85.
32. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley R, Maché C, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: results from IARC multicentric study in India and Africa. *Int J Cancer* 2004;110:907-13.

33. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *J Med Screen* 2005;12(3):142-9.
34. Sellors J W, Sankaranarayanan R. An introduction to cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In: *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual*. Lyon: IARCPress, 2003:13–20. Available from: <http://screening.iarc.fr/doc/Colposcopymanual.pdf>. Accessed Aug 28, 2012.
35. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). Natural history of HPV. ASCCP. Available from: <http://www.asccp.org/PracticeManagement/HPV/NaturalHistoryofHPV/tabid/5962/Default.aspx>. Accessed Aug 28, 2012.
36. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cervical cancer and screening. In: *IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10: Cervix Cancer Screening*. Lyon: IARCPress, 2005:1–57. Available from: <http://iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10.pdf>. Accessed Aug 26, 2012.
37. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev* 2006;32(7):516–23.
38. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1099–104.

39. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). Premalignant lesions of the cervix. ASCCP. Available from: <http://www.asccp.org/PracticeManagement/Cervix/PremalignantLesionsoftheCervix/tabid/7504/Default.aspx>. Accessed Sep 7, 2012.
40. Nyirjesy I. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(16):1420–1.
41. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92(4 Pt 2):727–35.
42. Cavalcanti SM, Zardo LG, Passos MR, Oliveira LH. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J Infect* 2000;40(1):80–7.
43. Kavanagh AM, Santow G, Mitchell H. Consequences of current patterns of Pap smear and colposcopy use. *J Med Screen* 1996;3(1):29–34.
44. Sellors JW, Sankaranarayanan R. An introduction to invasive cancer of the uterine cervix. In: *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual*. Lyon: IARC Press, 2003: 21–7. Available from: <http://screening.iarc.fr/doc/Colposcopymanual.pdf>. Accessed Sep 7, 2012.
45. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). Invasive cancer of the cervix. Available from: <http://www.asccp.org/PracticeManagement/Cervix/InvasiveCanceroftheCervix/tabid/7505/Default.aspx>. Accessed Sep 7, 2012.

46. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S52–61.
47. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518–27.
48. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, McQuillan GM, Poon AD, Unger ER, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis* 2002;186(10):1396–402.
49. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453–9.
50. World Health Organization - Institut Català d'Oncologia. Human Papillomavirus and related cancers in Brazil. Summary report 2010. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre) 2010. Available from: [http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country\\_pdf/BRA.pdf?CFID=4005139&CFTOKEN=50211239](http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/BRA.pdf?CFID=4005139&CFTOKEN=50211239). Accessed Aug 30, 2012
51. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S7–15.
52. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005;191:182–92.



53. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180(5):1415–23.
54. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG, et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer* 2008;123(1):153–60.
55. World Health Organization-WHO. Appendix 1: Epidemiological Issues in the Evaluation of Alternative Screening Tests. In: *Cervical cancer screening in developing countries: report of a WHO consultation*. Geneva, Switzerland, 2002: 63–4. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241545720.pdf>. Accessed Jul 16, 2012.
56. Gaffikin L, McGrath J, Arbyn M, Blumenthal PD. Avoiding verification bias in screening test evaluation in resource poor settings: a case study from Zimbabwe. *Clin Trials* 2008;5(5):496–503.
57. World Health Organization-WHO. Cytology Screening in Middle-income Countries. In: *Cervical cancer screening in developing countries: report of a WHO consultation*. Geneva, Switzerland, 2002:13–24. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241545720.pdf>. Accessed Jul 18,2012.
58. Queiroz C. Resultados falso-negativos na citologia cervical: causas e como evitar. *Femina* 2001;29(4):211–7.
59. Alves ALL, Almeida GM, Melo VH. Qualidade da amostra colpocitológica. *Femina* 2002;30(3):157–62.

60. Santos ML, Moreno MS, Pereira VM. Exame de Papanicolaou: qualidade do esfregaço realizado por alunos de enfermagem. *Rev Bras Cancerol* 2009;55(1):19–25.
61. Franco R, Amaral RG, Montemor EBL, Montis DM, Morais SS, Zeferino LC. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;28(19):479–85.
62. Caetano R, Vianna CMM, Thuler LCS, Grianelli VR. Custo-efetividade no rastreamento do câncer cérvico-uterino no Brasil: um estudo exploratório. *Rev Saúde Coletiva* 2006;16(1):99–118.
63. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285(11):1500–5.
64. Alli PM, Ollayos CW, Thompson LD, Kapadia I, Butler DR, Williams BH, et al. Telecytology: intraobserver and interobserver reproducibility in the diagnosis of cervical-vaginal smears. *Human Pathol* 2001;32(12):1318–22.
65. Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(3):560–6.
66. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287(16):2114–9.
67. Pelea CL. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolaou a Bethesda 2001). *Rev Esp Patol* 2003;36(1):5–10.

68. Instituto Nacional do Câncer (INCA) - Coordenação Geral de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012:7–20. Available from: <http://www2.inca.gov.br>. Accessed Aug 20, 2012.
69. Girianelli VR, Thuler LCS, Donato A, Zardo LMG, Lozana JA, Neto OFA, et al. Comparação do desempenho do teste de captura híbrida II para HPV, citologia em meio líquido e citologia convencional na detecção precoce do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Cancerol* 2004;50(3):225–6.
70. International Agency for Research on Cancer. Screening tests. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10: Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press, 2005:74–6. Available from: <http://iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10.pdf>. Accessed Aug 4, 2012.
71. Manrique EJC, Amaral RG, Souza NL a, Tavares SBN, Albuquerque ZBP, Zeferino LC. Evaluation of 100% rapid rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. *Cytopathol* 2006;17(3):116–20.
72. Arbyn M, Schenck U, Ellison E, Hanselaar A. Metaanalysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of pap smears. *Cancer* 2003;99(1):9–16.
73. Djemli A, Khetani K, Auger M. Rapid prescreening of Papanicolaou smears: a practical and efficient quality control strategy. *Cancer* 2006;108(1):21–6.
74. Santos ALF, Derchain S, Calvert E, Martins M, Dufloth R, Martinez E. Desempenho do exame colpocitológico com revisão por diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico da neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 e 3. *Cad Saúde Pública* 2003;19(4):1029–37.

75. Dupree WB, Suprun HZ, Beckwith DG, Shane JJ, Lucente V. The promise and risk of a new technology: the Lehigh Valley Hospital's experience with liquid-based cervical cytology. *Cancer* 1998;84(4):202–7.
76. Anschau F, Gonçalves MAG. Citologia cervical em meio líquido versus citologia convencional. *Femina* 2006;34(5):329–35.
77. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):308–17.
78. Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol* 2003;90(1):137–44.
79. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335(7609):28.
80. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):167–77.
81. Sankaranarayanan R, Wesley RS. A practical manual on visual screening for cervical neoplasia. Lyon: IARC Press, 2003:1-27. Available form: [press@iarc.fr](mailto:press@iarc.fr). Accessed Sep 25, 2009.

82. Sankaranarayanan R, Shastri SS, Basu P, Mahé C, Mandal R, Amin G et al. The role of low-level magnification in visual inspection with acetic acid for the early detection of cervical neoplasia. *Cancer Detect and Prev* 2004;28:345–51.
83. World Health Organization-WHO. Visual Inspection with Acetic Acid Application (VIA) as an Alternative Approach to Cytology Screening in Low-Income Countries. In: *Cervical cancer screening in developing countries: report of a WHO consultation*. Geneva, Switzerland, 2002:25–36. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241545720.pdf>. Accessed Aug 10, 2012.
84. Sankaranarayanan R, Nessa A, Esmey PO, Dangou J-M. Visual inspection methods for cervical cancer prevention. *Best Pract and Res Clin Obstet Gynecol* 2012;26(2):221–32.
85. Sellors JW, Jeronimo J, Sankaranarayanan R, Wright TC, Howard M, Blumenthal PD. Assessment of the cervix after acetic acid wash: inter-rater agreement using photographs. *Obstet Gynecol* 2002;99(4):635–40.
86. Sherigar B, Dalal A, Durdi G, Pujar Y, Dhumale H. Cervical cancer screening by visual inspection with acetic acid-interobserver variability between nurse and physician. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010;11(3):619–22.
87. Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet* 2007;370(9585):398–406.
88. Sellors JW, Winkler JL, Kreysar DF. Illumination, optics, and clinical performance of a (AviScope™): a comparison with colposcopy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37(Suppl 3):S160–6.

89. Winkler JL, Lewis K, Del Aguila R, Gonzales M, Delgado JM, Tsu VD, et al. Is magnification necessary to confirm visual inspection of cervical abnormalities? A randomized trial in Peru. *Pan Am J Public Health* 2008;23(1):1–6.
90. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer* 2007;121(4):796–802.
91. Aggarwal P, Batra S, Gandhi G, Zutshi V. Can visual inspection with acetic acid under magnification substitute colposcopy in detecting cervical intraepithelial neoplasia in low-resource settings? *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(2):397–403.
92. Aggarwal P, Batra S, Gandhi G, Zutshi V. Comparison of Papanicolaou test with visual detection tests in screening for cervical cancer and developing the optimal strategy for low resource settings. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(5):862–8.
93. Von Zuben MV. Desempenho da inspeção visual com ácido acético e da citologia oncológica no rastreamento do câncer do colo uterino. Campinas: UNICAMP, 2005:1-70.
94. Sritipsukho P, Thaweekul Y. Accuracy of visual inspection with acetic acid (VIA) for cervical cancer screening: a systematic review. *J Med Assoc Thai* 2010;93 Suppl 7:254–61.
95. Murillo R, Luna J, Gamboa O, Osorio E, Bonilla J, Cendales R. Cervical cancer screening with naked-eye visual inspection in Colombia. *Int J Gynecol Obstet* 2010;109(3):230–4.

96. Li R, Lewkowitz AK, Zhao F-H, Zhou Q, Hu S-Y, Qiu H, et al. Analysis of the effectiveness of visual inspection with acetic acid/Lugol's iodine in one-time and annual follow-up screening in rural China. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(6):1627–32.
97. Muwonge R, Manuel MDG, Filipe AP, Dumas JB, Frank MR, Sankaranarayanan R. Visual screening for early detection of cervical neoplasia in Angola. *Int J Gynecol Obstet* 2010;111(1):68–72.
98. El-Shalakany AH, Saeed MM, Abdel-Aal MR, El-Nakeeb AH, Noseirat N, Ayyad SB, et al. Direct visual inspection of the cervix with Lugol iodine for the detection of premalignant lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2008;12(3):193–8.
99. Deodhar K, Sankaranarayanan R, Jayant K, Jeronimo J, Thorat R, Hingmire S, et al. Accuracy of concurrent visual and cytology screening in detecting cervical cancer precursors in rural India. *Int J Cancer* 2012;14:2–31.
100. Zhang Y-Z, Ma J-F, Zhao F-H, Xiang X-E, Ma Z-H, Shi Y-T, et al. Three-year follow-up results of visual inspection with acetic acid/Lugol's iodine (VIA/VILI) used as an alternative screening method for cervical cancer in rural areas. *Chin J Cancer* 2010;29(1):4–8.
101. Ngoma T, Muwonge R, Mwaiselage J, Kawegere J, Bukori P, Sankaranarayanan R. Evaluation of cervical visual inspection screening in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Gynecol Obstet* 2010;109(2):100–4.
102. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72(1):47–53.

103. Russo E, Kupek E, Zanine RM. High grade CIN diagnosis by combined visual inspection with Lugol's iodine and cytology in symptomatic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156(1):91–5.
104. Ibrahim A, Aro AR, Rasch V, Pukkala E. Cervical cancer screening in primary health care setting in Sudan: a comparative study of visual inspection with acetic acid and Pap smear *Int J Women's Health* 2012;4:67–73.
105. Goldie S. A public health approach to cervical cancer control: Considerations of screening and. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94(Suppl 1):S95–105.
106. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med* 2005;353(20):2158–68.
107. Shi J-F, Canfell K, Lew J-B, Zhao F-H, Legood R, Ning Y, et al. Evaluation of primary HPV-DNA testing in relation to visual inspection methods for cervical cancer screening in rural China: an epidemiologic and cost-effectiveness modelling study. *BMC Cancer* 2011;11:239.
108. Perkins RB, Langrish SM, Stern LJ, Burgess JF, Simon CJ. Impact of patient adherence and test performance on the cost-effectiveness of cervical cancer screening in developing countries: the case of Honduras. *Women Health Iss* 2010;20(1):35–42.
109. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). The Cervix: colposcopy of the uterine cervix. ASCCP. Available from: <http://www.asccp.org/PracticeManagement/Cervix/Colposcopy/tabid/7506/Default.aspx>. Accessed Aug 22, 2012.



110. Massad LS, Jeronimo J, Katki HA, Schiffman M. The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13(3):137–44.
111. Benedet JL, Matisic JP, Bertrand M a. The quality of community colposcopic practice. *Obstet Gynecol* 2004;103(1):92–100.
112. Massad LS, Jeronimo J, Katki HA, Schiffman M. The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13(3):137–44.
113. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011 IFCPC Colposcopic Nomenclature. Jul 5, 2011 Available from: <http://www.ifcpc.org/documents/nomenclature7-11.pdf>. Accessed May 25, 2012.
114. Stival CO, Lazzarotto M, Rodrigues YB, Regina V, Vargas A. Colposcopia e Histopatologia: destacando a citopatologia como método de rastreamento do câncer do colo do útero. *RBAC* 2005;37(4):215–8.
115. Arcuri RA. Erro na Histopatologia. *Femina* 2006;34(9):583–4.
116. Price G. Computerized diagnostic decision support system for the classification of preinvasive cervical squamous lesions. *Human Pathol* 2003;34(11):1193–203.
117. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Lestani M, et al. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC Trial. *Am J Clin Pathol* 2008;129(1):75–80.

118. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhella B, Gilioli E, et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists: data from histology reviews from a multicenter randomized study. *Am J Clin Pathol* 2009;132(1):125–32.
119. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaïdis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Nat Cancer Inst* 2004;96(4):280–93.
120. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S78–89.
121. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaïdis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):232–46.
122. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):619–31.
123. Da Silva TT. Papilomavírus: testes moleculares e rastreamento do câncer cervical. *Femina* 2006;34(2):115–21.
124. Thomison J, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Human Pathol* 2008;39(2):154–66.
125. Anghebem-Oliveira IM, Merlin JC. A proteína p16 é um novo marcador para progressão neoplásica no colo uterino? *RABC* 2010;42(3):181–5.

126. Rede Feminina de Combate Ao Câncer de Florianópolis. Available from: <http://www.rfcc.org.br>. Accessed Jun 2, 2012.
127. Secretaria de Estado da Cultura, Turismo e Esporte de Santa Catarina - Santa Catarina Turismo S/A (SANTUR). Municípios da Grande Florianópolis. Available from: [www.santur.sc.gov.br](http://www.santur.sc.gov.br). Accessed Nov 11, 2012.
128. Fletcher RH, Fletcher SW. Diagnóstico. In: Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2011:52-82.
129. Flauhault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. J Clin Epidemiol 2005;58:859 -62.
130. Sankaranarayanan R, Wesley RS. A practical manual on visual screening for cervical neoplasia (IARC technical publication N° 41). IARC Press, 2005. Available from: [press@iarc.fr](mailto:press@iarc.fr). Accessed Sep 25, 2009.
131. Brasil. Ministério da Educação. Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional. Lei nº 9.394, de 20 de dezembro de 1996. Available from: <http://www.mec.gov.br> Accessed May 20, 2010.
132. Organización Panamericana de la Salud (OPAS). La salud de los adolescentes y los jóvenes en las Américas: escribiendo el futuro. Washington (DC): OPAS, 1995. Available from: <http://new.paho.org/bra/> Accessed May 21, 2010.
133. Rezende J. O Parto. Conceitos, generalidades e introdução ao seu estudo. In: Obstetrícia Fundamental. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2011: 217.
134. Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck LG. Testes Diagnósticos. Epidemiologia. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 259–70.

135. Brasil. Ministério da Saúde. Exame de citologia cérvico-vaginal. SIGTAP/DATASUS Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>. Accessed Mar 14, 2013.

# APÊNDICES

## Comprovante do Artigo publicado

**“High grade CIN diagnosis by combined visual inspection with Lugol's iodine and cytology in symptomatic women.”**

Russo E, Kupek E, Zanine RM.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 May;156(1):91-5.

Epub 2011 Jan 26.

PMID: 21272990

WebQualis (CAPES): B1 - MEDINICA I, II, III (Atualizada em 2012)

Elsevier.com - Authors - Track your accepted article

**ELSEVIER** Home Products User Resources About Us Support & Contact Elsevier Websites

Search Advanced Product Search

Author's Home > Track your accepted article

### TRACK YOUR ACCEPTED ARTICLE

Welcome! [Login](#) to get personalized options. New user? [Register](#) | [Why register?](#)

Your article's details and status are shown in the following table:

<b>Article status</b>	
Article title:	High grade CIN diagnosis by combined visual inspection with Lugol's iodine and cytology in symptomatic women
Reference:	EURO7173
Journal title:	European Journal of Obstetrics and Gynecology
Corresponding author:	Dr. Rita Zanine
First author:	Dr. Evandro Russo
Received at Editorial Office:	7 Jan 2010
Article revised:	28 Sep 2010
Article accepted for publication:	27 Dec 2010
Received at Elsevier:	4 Jan 2011
Journal publishing agreement sent to author:	6 Jan 2011
Offprint order form sent to author:	6 Jan 2011
PDF offprint:	Yes
Proofs available:	11 Jan 2011
Proofs returned:	15 Jan 2011
Journal publishing agreement returned:	31 Jan 2011
Offprint order form returned:	31 Jan 2011
Corrected proof available online:	<a href="#">view corrected proof online</a>
Cited by in Scopus:	0
DOI information:	10.1016/j.ejogrb.2010.12.022
Status comment:	<b>Your corrected proof* is now available online.**</b>  * Corrected proofs are articles containing the authors' corrections. The only difference with the published article is that it may not contain all of the bibliographic details (volume, issue and page numbering) for citation.  ** Access to the full text of this article will depend on your personal or institutional entitlements.

[Track another article](#)



## Comprovante do Artigo submetido à publicação

### “Parallel screening with Papanicolaou smear and visual inspection tests significantly reduced false negative screening results in southern Brazil.”

Russo E , Kupek E, Tarnowsky LJ, Silva Junior JP, Cacesse Shiozawa MB.

International Journal of Cancer

Manuscrito ID: IJC -13-1067

Data da submissão: 29 de abril de 2013

WebQualis (CAPES): A1 - MEDINICA I, II, III (Atualizada em 2012)

	International Journal of Cancer	<a href="#">Edit Account</a>   <a href="#">Instructions &amp; Forms</a>   <a href="#">Log Out</a>   <a href="#">Get Help Now</a>
		SCHOLARONE™ Manuscripts

[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Evandro Russo

### Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *International Journal of Cancer*.

Manuscript ID: IJC-13-1067


Title: Parallel screening with Papanicolaou smear and visual inspection tests significantly reduced false negative screening results in southern Brazil

Authors: Russo, Evandro  
Kupek, Emil  
Tarnowsky Leitão, Joyce  
Silva Junior, João Péricles  
Cacesse Shiozawa, Maria Beatriz

Date Submitted: 29-Apr-2013

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.11.0 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2013. All Rights Reserved. ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

 Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

## PROTOCOLO DE PESQUISA



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

## PROTOCOLO DE PESQUISA

Nº do Protocolo: \_\_\_\_\_

INICIAIS: \_\_\_\_\_

Data da consulta: ( / / ) Nº de Registro da RFCCF: \_\_\_\_\_

Procedência (cidade e bairro): \_\_\_\_\_

### VARIÁVEIS INDEPENDENTES

**Idade:** \_\_\_\_\_ (anos)

**Estado civil:** ( ) casada ( ) solteira ( ) divorciada ( ) viúva

**Cor da pele:** ( ) Branca ( ) Negra ( ) Parda ( ) Amarela ( ) Albina ( ) outra

**Grau de Escolaridade:**

( ) Analfabeto

( ) Baixo (1-8ª série incompleto ou completo)-

( ) Médio (9ª-11ª séries incompleto ou completo)

( ) Alto (superior completo ou incompleto).

Nº de parceiros total: \_\_\_ Último ano: \_\_\_ 6 meses: \_\_\_ 3 meses: \_\_\_\_\_

**Anticoncepção:** ( ) Nenhuma ( ) Oral ( ) Injetável ( ) Laqueadura

( ) Vasectomia ( ) DIU ( ) Condom ( ) outros.

**Tempo de uso de Anticoncepção Hormonal**(anos): \_\_\_\_\_

**Tabagismo:** ( ) sim ( ) não ( ) ex-fumante **Nº cigarros por dia:** \_\_\_\_\_

**Tempo de Fumo (anos):** \_\_\_\_\_

**DST:** ( ) sim ( ) não **Tipo de DST:** \_\_\_\_\_

**Imunossupressão Presente:** ( ) sim ( ) não

**Causa:** ( ) doença ( ) medicamento

**Tipo de doença:** \_\_\_\_\_ **Tempo de Imunossupressão**(anos): \_\_\_\_\_

**Menarca** (anos): \_\_\_\_ **Coitarca** (anos): \_\_\_\_ **Menopausa** (anos): \_\_\_\_\_

**TRH:** ( ) sim ( ) não

**Dispareunia:** ( ) sim ( ) não **Sinusorragia:** ( ) sim ( ) não

**Cauterização:** ( ) sim ( ) não

**Uso de COMDOM:** ( ) sempre ( ) às vezes ( ) não (nunca)

**Data do último CO:** ( ) 6 meses ( ) 1 ano ( ) 2 anos ( ) 3 anos ou mais

( ) Nunca fez.

**Nº Gestações:** \_\_\_\_\_ **Nº Total de Partos:** \_\_\_\_\_ **Nº de Abortos:** \_\_\_\_\_

**P.Ectópica:** \_\_\_\_\_ **Nº Parto Normal:** \_\_\_\_\_ **Nº Cesariana:** \_\_\_\_\_

**Data último parto (DUP):** \_\_\_\_\_ (anos / meses)

## TESTES DE RASTREAMENTO

### 1- COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA

**Citologia Oncótica:** ( / / )

**Satisfatoriedade do exame:** insatisfatório – satisfatório.

**Resultado:** Normal; Inflamatório; LSIL; ASC-US; ASC-H; AGC-US; AGC – H; AIO (US e H); HSIL; HSIL-M - Câncer invasivo.



**Resultado Observador 1:** \_\_\_\_\_

**Resultado Observador 2:** \_\_\_\_\_

**Revisão Observador 3:** \_\_\_\_\_

## 2- TESTES DE INSPEÇÃO VISUAL :

### 2.1 VIA:

**Observador 1:** ( ) positivo ( ) negativo

**Observador 2:** ( ) positivo ( ) negativo

### 2.2 VIA com LUPA (VIAM):

**Observador 1:** ( ) positivo ( ) negativo

**Observador 2:** ( ) positivo ( ) negativo

### 2.3 VILI:

**Observador 1:** ( ) positivo ( ) negativo

**Observador 2:** ( ) positivo ( ) negativo

### 2.4 VILI com Lupa (VILM):

**Observador 1:** ( ) positivo ( ) negativo

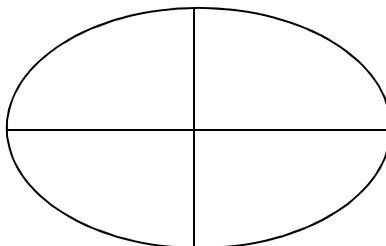
**Observador 2:** ( ) positivo ( ) negativo

**EFIETOS COLATERAIS:** ( ) SIM( ) NÃO:

(qual) \_\_\_\_\_

## 3- COLPOSCOPIA

- ( ) Insatisfatória
- ( ) Normal
- ( ) Sugestiva de metaplasia (ZT)
- ( ) Sugestiva de Baixo Grau
- ( ) Sugestiva de Alto Grau
- ( ) Sugestiva de Microinvasão
- ( ) Sugestiva de Invasão.



**Localização da lesão:** ( ) QSE ( ) QIE ( ) QSD ( ) QID

**Epitélios comprometidos pela lesão:** ( ) ECTO ( ) ENDO ( ) AMBOS

**PADRÃO OURO DE COMPARAÇÃO**

**4- HISTOPATOLÓGICO**

**Histopatológico:** ( / / )

**Resultado:** Cervicite e/ou metaplasia; NIC I e/ou alterações sugestivas de HPV; NIC II; NIC III; Carcinoma Escamoso Micro Invasor ; Carcinoma Escamoso Invasor; Adenocarcinoma in situ; Adenocarcinoma Invasor.


**Resultado Observador 1:** \_\_\_\_\_

**Resultado Observador 2:** \_\_\_\_\_

**Revisão Observador 3:** \_\_\_\_\_

**OBS:** \_\_\_\_\_

## ANEXOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

**CERTIFICADO** Nº 681

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 584-GR-99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.


**APROVADO**

PROCESSO: 681 FR: 324057

TÍTULO: Testes de Inspeção Visual e Colpocitologia: Sua Validade e Aplicabilidade no Programa de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer Cervical

AUTOR: Emil Kupek, Evandro Russo

FLORIANÓPOLIS, 26 de Abril de 2010.



Coordenador do CEPSH UFSC

*Prof. Washington Portela de Souza*  
Coordenador do CEP/PPPe/UFSC