

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE MÉTODOS DE RASTREAMENTO PARA O
DIAGNÓSTICO DAS LESÕES PRECURSORAS E DO CÂNCER DE COLO DO
ÚTERO: EXAME CITOPATOLÓGICO, CAPTURA HÍBRIDA E INSPEÇÃO VISUAL

JEAN CARLOS DE MATOS

Orientador: Prof. Dr. Edison Capp

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Clínica Médica, UFRGS, como requisito para
obtenção do grau de Mestre

Porto Alegre, agosto de 2002

*“Na vida só nos arrependemos do que deixamos de tentar fazer.
Acertar ou errar são contingências.
A nossa obrigação é dar o nosso melhor sempre”*

AGRADECIMENTOS

A minha amada esposa Tânia, pela tolerância e compreensão em relação aqueles “poucos” momentos nos quais eu estava trabalhando e não estava ao teu lado. Certamente este passo dado, serviu para ensinar-me a te valorizar cada vez mais!

Às minhas filhas Raquel e Gabriela pelo orgulho de ser o pai de vocês.

Aos meus pais e irmãos, que sempre foram exemplos de que podemos ser independentes e lutar pelo que almejamos.

Ao meu orientador, Edison Capp, pela amizade, confiança e grande estímulo ao trabalho, demonstrando sempre que podemos pensar grande e acreditar no que fazemos. A tua orientação tornou possível este trabalho.

Ao amigo, “mestre” e co-Orientador Paulo Naud, incansável exemplo de que podemos ser um modelo no que fazemos. O teu trabalho serve como fermento para que compreendamos cada vez mais o HPV. Esta dissertação nasce também como fruto de teu esforço.

Ao colega Luciano Hammes pelo incansável e inigualável dedicação em deixar tudo organizado, bancos de dados, arquivos, e colaboração indispensável na análise de dados e obsessão em deixar tudo perfeito.

As queridas secretárias Cíntia Schindel e Évelin Sanchez que diariamente tentaram deixar nosso trabalho mais fácil e agradável. Vocês foram fundamentais para conseguirmos manter nossas pacientes vinculadas ao programa de pesquisa.

Aos colegas e amigos que trabalharam e trabalham diariamente em nosso grupo: Valentino Magno, Janete Stuczynsk, Karla Brouwers, Marla Spilki, Angela Marcon D'avila, Camila Campos, Letícia Oliveira, Martina Hoblik, Chrystiane Marc.

Aos Residentes de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas e Doutorandos da Faculdade de Medicina da UFRGS que foram os responsáveis por meu interesse na pós-graduação e que diariamente me ensinam e inspiram a aprender.

Aos Professores do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica e aos funcionários da secretaria Letícia, Débora, Helena e Luciano.

Jean Carlos de Matos

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
INTRODUÇÃO	7
REVISÃO DA LITERATURA	12
Aspectos epidemiológicos.....	12
O HPV no desenvolvimento do câncer de colo do útero.....	15
História natural	18
Exames de rastreamento.....	19
Exame citopatológico do colo do útero	25
Inspeção visual com ácido acético à 5% e lugol (teste de Schiller)	31
Métodos de identificação da infecção pelo HPV (captura híbrida).....	35
OBJETIVO	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
ARTIGO EM PORTUGUÊS	49
ARTIGO EM INGLÊS.....	78
ANEXO A - CONSENTIMENTO INFORMADO	78
ANEXO B -QUESTIONÁRIO E FICHA DE REGISTRO	107

LISTA DE ABREVIATURAS

AGUS	atípias de significado indeterminado em células glandulares (<i>atypical glandular cells of undetermined significance</i>)
ASCUS	atípias de significado indeterminado em células escamosas (<i>atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
ASIR	taxa de incidência ajustada por idade
CIS	carcinoma <i>in situ</i>
CP	Citopatológico
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
HPV	Papiloma vírus humano (<i>human papillomavirus</i>)
HPV Grupo A (Grupo I)	HPV de baixo risco oncogênico
HPV Grupo B (Grupo II)	HPV de alto potencial oncogênico
HSIL	lesão escamosa intra-epitelial de alto grau (<i>high grade squamous intraepithelial lesion</i>)
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC	intervalo de confiança
LSIL	lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau (<i>low grade squamous intraepithelial lesion</i>)
NIC	neoplasia intra-epitelial cervical
OMS	Organização Mundial da Saúde (<i>World Health Organization</i>)
OR	razão de chances (<i>odds ratio</i>)
PCR	Reação de polimerase em cadeia (<i>polimerase chain reaction</i>)
RS	relação sexual
SIL	lesão escamosa intra-epitelial (<i>squamous intraepithelial lesion</i>)

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é o 2º. câncer mais comum em mulheres no mundo, com sua incidência variando largamente dependendo da região analisada. Esta variação está relacionada com o nível de desenvolvimento sócio-econômico (Parkin, 1997) e é também observada no Brasil (INCA, 1999).

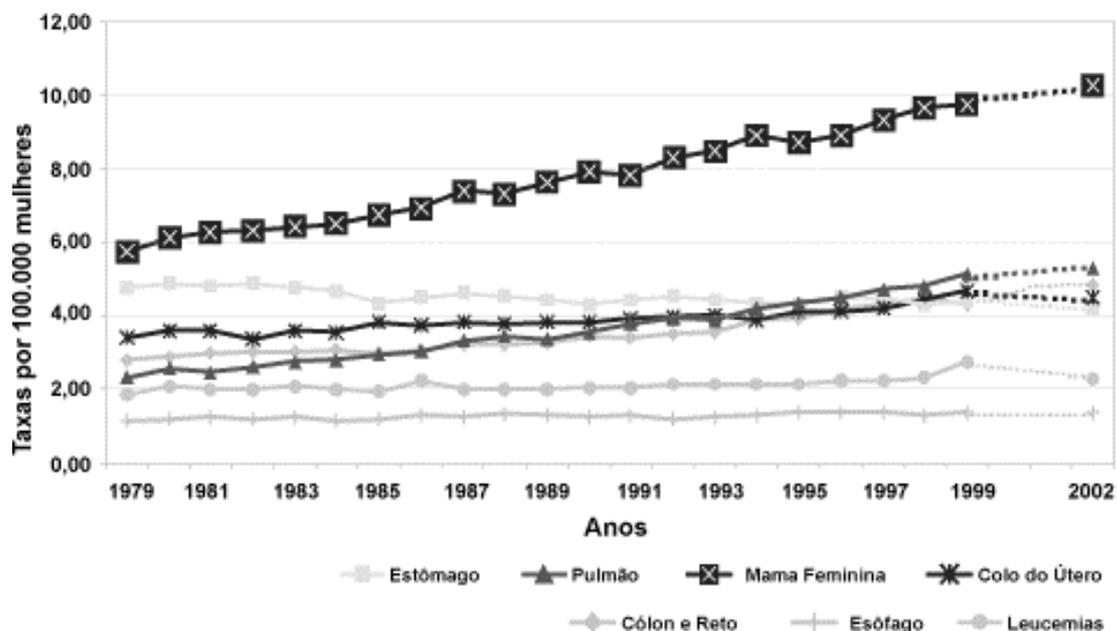
São diagnosticados cerca de 437.000 novos casos por ano e os países em desenvolvimento contribuem com pelo menos 75% dos casos (CDC, 1998; Bosch, 1997), porém a doença também atinge cifras preocupantes em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, estima-se que ocorram cerca de 14.000 casos novos de câncer de colo do útero, com aproximadamente 5.000 mortes atribuídas à doença a cada ano (1,8% de todas mortes relacionadas com câncer em mulheres) (Landis, 1998). Em países como a Finlândia, a incidência de é de 4,4 casos /100.000 mulheres /ano (Hakama, 1991).

Ao contrário do que ocorre nos países mais desenvolvidos, os dados disponíveis para o Brasil, confirmam as altas taxas de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero, que do ponto de vista temporal, vem aumentando (figura 1): em 1979, a taxa mortalidade era de 3,44/100.000, enquanto em 1999 era de 4,67/100.000.

O INCA (Instituto Nacional do Câncer do Brasil) estimou que em 1999 ocorreram 30,34 casos de câncer cervical para cada 100.000 mulheres, com 6.900 casos fatais. Os números de óbitos e casos novos esperados para o ano 2002 para o País são, respectivamente, 4.005 e 17.600. Estes números esperados correspondem a taxas brutas de mortalidade e incidência de 4,49/100.000 e 19,82/100.000, respectivamente (Ministério da Saúde, 1999; Gadelha, 1992; Villa, 1989).

Em nosso estado os dados do INCA confirmam a gravidade da situação, com uma realidade que se diferencia do restante do país, existindo também uma tendência de crescimento no número de casos de câncer de colo do útero, sendo estimados cerca de 21,97 casos para cada grupo de 100.000 mulheres (INCA 2002).

Figura 1 - Taxa bruta de mortalidade para o período de 1979 a 1999 e estimativas para o ano 2002, em mulheres, para algumas localizações primárias (Brasil).



Fonte: SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade/MS; INCA/MS; DPE/DEPIS/IBGE.

A introdução do exame citopatológico há 50 anos, como método de rastreamento, provocou uma redução dos casos de morte por câncer de colo do útero. Em países onde se ofereceu uma efetiva cobertura pelo rastreamento, houve redução de até 70% dos casos de câncer de colo do útero (Hakama, 1991; Gustafsson, 1997).

O fator etiológico mais relacionado ao câncer do colo do útero é o HPV (papiloma vírus humano); embora a prevalência do HPV seja elevada, apenas uma

porção relativamente pequena de mulheres infectadas desenvolve o tumor do colo do útero. Conseqüentemente, outros fatores de risco funcionam como co-fatores, incluindo-se o tabagismo, imunossupressão e infecção por outros microorganismos. A longa fase detectável pré-clínica do câncer do colo do útero faz com que o diagnóstico precoce das lesões seja a melhor estratégia para sua prevenção.

Outros métodos de rastreamento para câncer de colo do útero não foram eficazes em reduzir as taxas de mortalidade. Desde a introdução do exame citopatológico do colo do útero, aceitou-se que a citologia poderia identificar lesões precursoras do câncer de colo do útero e passou-se a utilizá-la para este fim, embora nenhuma avaliação formal da sua efetividade em ensaios-clínicos tenha sido feita.

A qualidade dos programas de rastreamento e as taxas inaceitáveis de resultados falso-negativos (que podem atingir 20 a 50% dos exames) têm sido discutidas. Programas de rastreamento baseados apenas no exame citopatológico podem conferir uma falsa proteção às pacientes com exames negativos (Gustafsson, 1996). A citologia utilizada isoladamente parece não possuir sensibilidade suficiente para diagnosticar todas as lesões pré-cancerosas ou o câncer de colo do útero em um único momento de rastreamento, e, em situações como a encontrada no Brasil, não temos a possibilidade de melhorar a sensibilidade do método pela repetição. É possível que a acurácia diagnóstica para as lesões cervicais possa ser melhorada com a utilização de métodos auxiliares, especialmente naqueles casos em que a citologia é duvidosa.

É fundamental aumentar a cobertura dos programas de rastreamento, procurando atingir cerca de 80-85% das mulheres. Para Naud e cols. (2001), o rastreamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero deve ser prioritário em programas de controle de câncer. A importância do câncer de colo do útero como um problema de saúde pública, particularmente em países em desenvolvimento, torna necessário o conhecimento de sua incidência e sua variação em diferentes regiões do mundo.

A associação ou a adoção de novos métodos de rastreamento de lesões precursoras do câncer de colo do útero pode melhorar a qualidade dos programas de detecção precoce. Estes métodos são: identificação do HPV (que pode ser encontrado em aproximadamente 97-99% dos cânceres de colo do útero; inspeção visual a olho nu com ácido acético a 5% e lugol (teste de Schiller) e também a adoção de programas de controle de qualidade dos laboratórios de citologia e de clínicas de colposcopia (resultados falso-negativos e outras alterações que podem confundir o citologista e o clínico que recebe o resultado do exame) (Cecchini, 1993; Schiffman,2000).

Para doenças, com teste presuntivo que possua sensibilidade e especificidade conhecidas, como é o caso do câncer de colo do útero, é possível que a associação de um segundo ou terceiro método diagnóstico resulte em aumento na sensibilidade dos programas de rastreamento.

REVISÃO DA LITERATURA

Aspectos epidemiológicos

A incidência do câncer de colo do útero varia amplamente, dependendo do nível de desenvolvimento sócio-econômico e da existência de programas adequados de rastreamento do câncer de colo do útero (Parkin, 1993; IARC, 1995; Franco e cols., 1997; Syrjänen e cols., 1996; Syrjänen e cols, 2000; Miller e cols., 2000; Bosch, 1997; Villa, 1989).

A maior taxa de incidência do câncer de colo do útero tem sido reportada em Cali, Colômbia, onde ocorrem 42 casos por 100.000 mulheres/ano (Parkin, 1992), porém a doença atinge cifras elevadas também em países desenvolvidos. Um aumento adicional da incidência da doença também é esperado em países com altas prevalências de infecção pelo HIV. Em contraste, na Finlândia, a incidência de câncer de colo do útero é de 4,4 casos/100.000 mulheres/ano (Hakama, 1991).

Em países em desenvolvimento e no Brasil existe uma concentração dos casos nas regiões mais pobres. Isto sugere claramente que uma situação sócio-econômica menos favorável seja um risco para o desenvolvimento do câncer de colo do útero (Mitchell, 1996; Syrjänen, 2000).

O Brasil é um país composto por cinco regiões geográficas bem distintas em relação às taxas de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero. A população feminina brasileira total é estimada em 87 milhões no ano 2000. Estes dados numéricos e os dados de incidência da doença colocam o Brasil entre os países de maiores taxas de morbidade e mortalidade por câncer do colo do útero no mundo (INCA, 1999; Gadelha, 1992; Villa, 1989; Munoz, 1989; Parkin, 1980).

Avaliando a distribuição geográfica das taxas de câncer cervical, observa-se que este país é fortemente polarizado, com uma diferença significativa na taxa de incidência ajustada por idade (ASIR) entre o Norte e o Sul. De acordo com as estatísticas oficiais (Ministério da Saúde, 1999), a incidência de câncer cervical é maior no Norte do Brasil, 43,85/100.000, sendo que esta taxa está entre as três maiores de todas as regiões do mundo. Esta região é seguida pelo Nordeste brasileiro, onde a incidência de câncer cervical é de 33,14/100.000. Os números são apenas um pouco menores no Centro-Oeste do Brasil com ASIR de 30,34/100.000 reportado em 1999. Em ordem decrescente, a próxima região é o Sul do País com ASIR de 26,72/100.000 registrado em 1999. E por fim, a menor incidência de câncer cervical entre as diferentes regiões geográficas brasileiras é observada no Sudeste do Brasil, sendo a única região com ASIR menor que aquela classificada como de alto risco (22/100.000): 18,23/100.000 (Ministério da Saúde, 1999). As razões para estas diferenças tão grandes são múltiplas, e por enquanto ainda não totalmente esclarecidas. Entretanto, o principal motivo individual para estes altos números é a cobertura inadequada da população pela citologia oncológica.

Para o ano de 2002, no Rio Grande do Sul, estima-se que ocorrerão 21,97 casos/100.000 mulheres, e em Porto Alegre, 26,28/100.000 (tabela 1).

Tabela 1 - Estimativas para o ano 2002 das taxas brutas de incidência e mortalidade por 100.000 e de número de casos novos e de óbitos por câncer, em mulheres, segundo localização primária.

Localização primária neoplasia maligna	Estimativa dos Casos Novos				Estimativa dos Óbitos			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta	Óbitos
pele (não melanoma)	2320	43,66	220	29,10	30	0,48	5	0,32
Mama feminina	2500	47,11	600	81,59	970	18,19	230	31,50
traquéia, brônquios e pulmão	790	14,87	150	20,76	670	12,60	130	17,59
Estômago	440	8,36	70	9,30	320	5,97	50	6,64
colo do útero	1170	21,97	200	26,28	390	7,30	70	8,73
cólon e reto	800	15,08	190	25,83	480	9,03	120	15,47
Esôfago	320	6,04	40	4,93	210	3,87	20	3,16
Leucemias	270	5,07	50	6,29	190	3,57	30	4,43
Boca	150	2,81	30	3,66	50	1,02	10	1,33
Pele (melanoma)	30	0,63	10	0,88	60	1,03	10	1,45
Outras localizações	3970	74,80	850	114,74	2.650	49,93	465	62,77
Total	12760	240,37	2410	325,70	6020	113,38	1140	153,63

Fonte: INCA - Ministério da Saúde, 2002.

Vários fatores de risco foram identificados como contribuintes para o desenvolvimento das neoplasias intraepiteliais cervicais e do câncer invasor do colo do útero. A infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) possui papel de destaque, sendo essencial, para o desenvolvimento das lesões cervicais, já que é o fator de risco primário para esta doença.

No Brasil, o Ministério da Saúde (2002) recomenda que todas as mulheres sexualmente ativas com idade de 25 anos ou mais façam um exame de citologia oncológica anual, a ser repetido a cada três anos após dois exames consecutivos negativos.

O HPV no desenvolvimento do câncer de colo do útero

O papiloma vírus humano é um DNA vírus de estrutura circular com dupla hélice, que esta rodeada por um capsídeo poliedral. Estão incluídos no DNA viral dois oncogenes principais (E6 e E7) e uma proteína que suprime a expressão dos oncogenes (E2) (Wright, 1990). Estes vírus são agrupados por sua capacidade oncogênica e homogeneidade de DNA. Atualmente mais de 100 tipos de HPV já foram identificados por técnicas de biologia molecular e cada tipo mostra um tropismo particular por um sítio anatômico específico. Destes, cerca de 30 parecem infectar a genitália (IARC, 1995); cerca de 30 destes são conhecidos pelo seu potencial oncogênico sendo denominados de alto potencial: tipos 16, 18, 33, 35, 45 e 56 (Sryjanen e cols., 1996; Cullen e cols., 1991; Reeves, 1989). O HPV com alto potencial oncogênico do tipo 16 foi encontrado em 47% das lesões intraepiteliais de alto grau e carcinomas invasores por *Southern blotting* (Lorincz e cols., 1992). Os

demais, em especial os tipos 6 e 11 são considerados como de HPVs de baixo risco oncogênico (tabela 2).

Tabela 2- Tipos de HPV de acordo com o potencial oncogênico

Risco	Número do HPV
HPV de alto risco	16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58
HPV de baixo risco	6, 11, 42, 43, 44

Ferenczy, 1995.

Um potencial oncogênico maior ou menor está relacionado à capacidade do DNA do HPV de se integrar ao genoma da célula do hospedeiro. Normalmente, esta capacidade de transformação tumoral está associada à presença de outros cofatores como o tabagismo, imunossupressão, estresse e carência nutricional (Hildesheim e cols., 1990; Munoz e cols., 1992; Schiffman, 1993; zur Hausen, 1994).

Aceita-se, portanto, que a infecção pelo HPV seja de significativa relevância na etiologia das neoplasias intraepiteliais (NIC) e do câncer de colo do útero, especialmente dos tipos 16 e 18. (Hildesheim e cols., 1990; Munoz e cols., 1992; Schiffman e cols., 1993; zur Hausen, 1994; Reeves, 1989; Stoler, 1996).

Dados nacionais (Cavalcanti, 1994) indicam que esse vírus está presente em 78,7% dos casos de lesões intraepiteliais de baixo grau. O HPV 16 foi o mais encontrado em pacientes com qualquer lesão de colo, aumentando sua prevalência juntamente com a severidade das lesões. Naud e colegas (2001), em um estudo com 500

pacientes, com idade entre 15 e 25 anos, e que declararam ter tido menos do que três parceiros sexuais em suas vidas, encontrou uma prevalência da infecção pelo HPV, para os tipos mais freqüentes, de: HPV16 - 6,4%, HPV 66 - 4%, HPV 41 - 4%, HPV 18 - 2,8%, HPV 11-0,6%, HPV 6 - 0,4%; e a prevalência total foi 31,8%;estes números ajudam a compreender a alta prevalência do câncer de colo do útero em nosso país.

O tipo de HPV 16, de alto risco oncológico, foi recentemente considerado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC, 1995) como definitivamente carcinogênico para a raça humana (IARC, 1995). Na realidade, as evidências epidemiológicas permitem afirmar que a infecção por HPV é o fator de risco isolado mais importante para câncer do colo do útero (IARC, 1995, Syrjänen e Syrjänen, 2000). Kruger-Kjaer e cols. (1998), por sua vez, também demonstraram que a infecção pelo HPV está associada às neoplasias intraepiteliais (NIC), especialmente com as de alto grau, elevando em 33 vezes o risco de desenvolver tal tipo de lesão. O HPV é de longe o principal fator de risco para NIC de todos os níveis, sendo mais intenso quanto mais grave for a lesão. A importância de outros fatores de risco listados na literatura também foi identificada, mas foi de menor impacto quando corrigido pelo fator infecção pelo HPV (Kjaer, 1996). Levine e cols. (1993) evidenciaram que o HPV, ajustando-se para idade, número de parceiros e uso de contraceptivos orais, elevava em 7,3 vezes a chance de a paciente desenvolver neoplasias intraepiteliais.

A associação de HPV e neoplasia intraepitelial ou câncer de colo do útero é tão evidente que alguns autores questionam a verdadeira existência de lesões precursoras não relacionadas ao HPV.

História natural

Fortes evidências suportam a hipótese que o câncer cervical inicia sob a forma de lesões precursoras (Kessler, 1974). Tradicionalmente as lesões diagnosticadas no colo do útero pertenciam, presumivelmente, a uma alteração histológica com evolução contínua e foram originalmente classificadas como displasia e carcinoma *in situ*.

Em 1966, Richart introduziu o termo “neoplasia intra-epitelial cervical”, com subsequente subdivisão em três tipos, a saber, NIC I, NIC II e NIC III indicando um risco progressivo para o câncer (Richart, 1966). Nos últimos anos, a NIC I, juntamente com as alterações causadas pela infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), tem sido classificada como lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), enquanto as NIC II e III foram agrupadas no grupo de lesões de alto grau (HSIL) (*National Cancer Institute Workshop*, 1988).

A história natural do câncer cervical como um processo contínuo que evoluiria gradualmente de uma lesão cervical leve (NIC I) para uma lesão mais severa (NIC II ou III) e finalmente para um carcinoma tem sido a base para a definição de estratégias de diagnóstico, tratamento e medidas de prevenção secundárias; porém, com o advento da biologia molecular e de vários estudos epidemiológicos, que relacionaram diversos tipos de HPV com diferentes graus de NICs, o conceito básico

do processo simples de evolução das lesões foi reconsiderado (Adam, 2000). Kiviat e Koutsk (1993) e Wright e Kurman (1994) sugeriram que as lesões de baixo grau (NIC I) e as lesões de alto grau (NIC II e NIC III) representam processos diferentes. As lesões de baixo grau seriam uma manifestação de uma doença sexualmente transmitida e autolimitada pelo HPV, enquanto que as lesões de alto grau (NIC II, NIC III) seriam as verdadeiras e únicas precursoras do câncer de colo do útero, contrastando com a teoria proposta por Richard em 1966.

As lesões intraepiteliais de alto grau persistem ou progridem mais freqüentemente para câncer cervical do que uma lesão de baixo grau. Para uma lesão de alto grau o risco de progressão para câncer ocorre em torno de 30-70% dos casos e esta progressão está associada com a infecção por HPV de alto risco oncogênico, principalmente dos tipos 16 e 18. Estudos mais antigos demonstram que lesões intraepiteliais de baixo grau se forem deixadas sem tratamento normalmente levam de 5 a 10 anos para se transformarem em câncer de colo do útero(Peterson, 1956). Segundo Bishop (1995) 20% das lesões progridem e para Kaufman (1997) 60% das lesões de baixo grau regredem espontaneamente sem tratamento.

Exames de rastreamento

O objetivo de um programa de rastreamento do câncer de colo do útero é a redução da mortalidade. O principal teste de rastreamento para câncer de colo ainda continua sendo o exame citopatológico do colo do útero (CP), que foi concebido na década de 50.

Diferentemente dos outros cânceres humanos, o câncer cervical é a princípio uma doença possível de ser prevenida. Isto pode ser teoricamente confirmado por duas diferentes vias: erradicação do agente etiológico HPV ou detecção organizadamente as lesões precursoras do câncer. A primeira alternativa está atualmente em fase de experimentação, com estudos clínicos para vacinas estão sendo desenvolvidos (Munoz e cols., 1990; Munoz e cols., 1992; IARC, 1995; Franco e cols., 1997; Franco e Syrjänen, 1996). A segunda alternativa tem sua eficácia definitivamente comprovada e consiste em programas de rastreamento organizados, como os implementados com sucesso em países nórdicos: Suécia, Finlândia e Noruega. Com este tipo de programa, uma redução significativa (70%) na incidência e na mortalidade pôde ser obtida usando um teste simples e barato: o teste de exame citopatológico do colo do útero ou Papanicolau (Syrjänen, 1995; Hakama, 1997; Franco e cols., 1997; Miller e cols., 2000; Syrjänen e cols., 2000). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, a mortalidade do câncer de colo do útero diminuiu mais que 70% nos últimos 70 anos, desde a introdução do exame citopatológico do colo do útero como método de rastreamento (*American Cancer Society*, 1997).

Um exame de rastreamento deve ser altamente sensível, mesmo que esta sensibilidade alta resulte em diminuição da especificidade. A melhoria da sensibilidade e a manutenção da especificidade são as motivações primárias para o desenvolvimento de novas técnicas de detecção do câncer de colo do útero e de lesões precursoras.

O rastreamento do câncer de colo do útero com o exame citopatológico seja considerado como uma das mais efetivas intervenções preventivas que um médico possa providenciar a suas pacientes. A acurácia do exame citopatológico, a frequência dos rastreamentos e a adoção de novas tecnologias ainda são, contudo, discutidas e questionamentos sobre qual o melhor tipo de rastreamento possível nos dias de hoje merecem ser abordados (Sawaia, 2001).

Apesar da variabilidade dos diferentes testes diagnósticos disponíveis, há suficiente informação acumulada sugerindo uma considerável elevação na incidência e na prevalência de NIC (Raymond, 1987). Existem estudos indicando que a idade média, de mulheres com NIC, tem diminuído; (Kiviat e Koutsky, 1989; Mazur, 1984; Meisels, 1981) o que, provavelmente, reflete uma aquisição da infecção pelo HPV em idade precoce. Estudos de coorte, realizados em mulheres jovens que ainda não atingiram a faixa etária de maior risco para o desenvolvimento do câncer cervical, poderão detectar eventual alteração da incidência desta doença no futuro (Parkin e Laara, 1988).

Mesmo com a contribuição do rastreamento citológico em massa para a diminuição da incidência do câncer cervical, um aumento na incidência de carcinoma *in situ* tem sido observado nos Estados Unidos a cada ano, totalizando 200% a 300% nas três últimas décadas (Winkelstein, 1989).

Em vários países o rastreamento em massa e o tratamento precoce têm contribuído para a redução na incidência de câncer cervical; porém as taxas de incidência específicas para idade têm demonstrado uma tendência à elevação nas faixas etárias de 25 a 29 e de 30 a 34 anos (Kosary, 1994; Mazur, 1984; Mose-

Larsen, 1988; Mugica-van, 1992). Os dados de um amplo estudo de revisão em citologia cervical coletado na província canadense de *British Columbia* no período de 1949 a 1983 e indicam um aumento de 100% de NIC em mulheres entre 20 e 29 anos durante a década de 1970 (Mazur, 1984).

A sensibilidade do exame citopatológico não excede 70% e um número alarmante de casos de câncer invasor tem sido diagnosticado em mulheres participando regularmente de programas de rastreamento do câncer de colo do útero (Soutter, 1997; Koss (1989). Estas falhas podem ser devidas principalmente à cobertura insuficiente, a uma baixa qualidade do exame citopatológico com suas altas taxas de resultados falso-negativos ou em decorrência a seguimento inadequado das pacientes com exames alterados, sugerindo a importância de alteração dos tradicionais programas para rastreamento do câncer de colo do útero.

Nenhum estudo controlado, realizado adequadamente, conseguiu demonstrar a efetividade do exame citopatológico do colo do útero como método de rastreamento (Ferency, 2001). Uma extensiva meta-análise para estudar a acurácia do exame citopatológico, como método de rastreamento, desenvolvida pela *Agency for Health Care Policy and Research* encontrou que apenas 86 de um total de 939 estudos providenciaram informações significativas (Fahey, 1995). Estes estudos usaram histologia ou colposcopia como padrões diagnósticos e relataram dados de sensibilidade e especificidade. Mais surpreendente foi o achado que destes 86 estudos, apenas 3 não foram afetados por vieses de aferição. A sensibilidade da citologia convencional variou de 29 a 56% (média de 49%) e a especificidade de 97% a 100%. Estes números são semelhantes aos 42% de falso-negativos

encontrados nos exames citológicos por Fahey e cols (1995). Entretanto a experiência dos países nórdicos da Europa tem providenciado uma base sistemática para que continuação da utilização do exame citopatológico em programas de rastreamento do câncer de colo do útero (Hakama, 1997), apesar de todos estes questionamentos.

A infecção pelo HPV pode ser diagnosticada vários anos antes da doença invasiva, indicando que testes para a identificação do HPV, usados como adjuntos da citologia, poderiam permitir diagnóstico e os tratamentos mais precoces (Cox, 1995). Em estudo realizado por Cox e cols. (1995), cerca de 80 % das pacientes com diagnóstico de câncer cervical feito através do exame citopatológico e que tinham um exame citopatológico normal nos últimos 6 anos, tinham teste positivos para identificar a infecção pelo HPV.

Em países em desenvolvimento e no Brasil existe uma concentração dos casos nas regiões mais pobres do país, sugerindo claramente que uma situação sócio-econômica mais desfavorável seja um risco para o desenvolvimento do câncer de colo do útero (Mitchell e Giles, 1996; Syrjänen e Syrjänen, 2000).

Infelizmente, os obstáculos para o estabelecimento destes programas de rastreamento são grandes, principalmente em países em desenvolvimento, nos quais os instrumentos necessários para a citologia clínica simplesmente não existem; para estas regiões, vários outros métodos alternativos para o rastreamento de lesões precursoras têm sido sugeridos. A inspeção visual com ácido acético a 5% e com lugol, sob visão direta com o objetivo de diagnosticar câncer infiltrativo em estágios mais iniciais e para limitar o número de exames citopatológicos durante a

vida de nossas pacientes tem sido proposta (Sawaya, 2001). Além da inspeção visual também são candidatas a colposcopia, o PCR (*Polimerase Chain Reaction* para o HPV) e a captura híbrida para o HPV, que podem ser associadas ao exame citopatológico em diferentes programas de rastreamento do câncer de colo do útero, com redução da morbidade e inclusive mortalidade da doença (Cecchini, 1993; Schiffman, 2000; Franco e cols., 1996; Syrjänen e cols., 1999; Miller e cols., 2000).

Para Naud e cols. (2001) a adoção de métodos auxiliares ao exame citopatológico do colo do útero, como a inspeção visual com ácido acético a 5%, para o rastreamento de lesões precursoras, provou ser um bom método para o diagnóstico de lesões cervicais. Podendo ser recomendada para ser usada como um método de rastreamento em regiões onde o exame citopatológico do colo do útero não está disponível.

Um sistema de investigação epidemiológica é essencial para se desenvolver um programa eficiente de prevenção e controle do progresso desta doença. Várias medidas podem ser tomadas, dentre elas, a coleta de exame citopatológico de colo uterino, a execução de testes para HPV/DNA, a realização da inspeção visual a olho nu com ácido acético a 5% e lugol (teste de Schiller) e colposcopia em mulheres com anormalidades cervicais e a amostragem histológica para um adequado tratamento. (Naud 2001, Syrjänen e cols (2000).

O benefício estabelecido do rastreamento e a existência de um tratamento efetivo contribuíram para a redução da incidência e mortalidade da doença. A combinação de métodos acessórios ao exame citopatológico pode representar uma

melhoria nos programas de rastreamento de lesões precursoras e do câncer de colo do útero.

Exame citopatológico do colo do útero

Este exame foi introduzido na década de 50 para o diagnóstico do câncer de colo do útero e desde então tem sido utilizado com este objetivo, provocando uma redução dos casos de morte por câncer de colo uterino. Em países onde se ofereceu uma efetiva cobertura pelo rastreamento, houve uma redução de até 70% dos casos de câncer de colo do útero (Hakama, 1991; Gustafsson, 1997).

Este teste tem dado importante contribuição devido à sua eficácia na detecção de lesões pré-malignas e carcinoma *in situ*, à sua facilidade de emprego e ao baixo custo (Papanicolaou, 1943; Reid, 1987). Nenhum outro método de rastreamento do câncer de colo do útero mostrou-se redutor das taxas de mortalidade. Desde a descrição do exame, por Papanicolaou, aceitou-se que a citologia poderia identificar lesões precursoras do câncer cervical e passou-se a utilizá-la para este fim, embora nenhuma avaliação formal da sua efetividade em ensaios-clínicos tenha sido feita.

Apesar do inquestionável benefício do rastreamento do câncer cervical com o exame citopatológico existem crescentes evidências de suas limitações em termos de performance diagnóstico; taxas inaceitáveis de resultados falso-negativos do exame citopatológico, que podem atingir 20 a 50%, conforme já citado anteriormente. Casos de câncer cervical invasor após um exame citopatológico normal também aparecem em estudos da literatura (Franco e Syrjänen, 1996; Miller,

2000; Syrjänen e Syrjänen, 2000). Broders e cols. (1999) mostraram que um pouco mais da metade dos falso-negativos são devidos a erros de amostragem e o restante devido a erros no rastreamento e interpretação.

Lesão intraepitelial escamosa e lesão cervical intraepitelial são termos que têm sido usados para descrever todas as alterações intraepiteliais (superficiais) do colo do útero. Em dezembro de 1988, o *National Cancer Institute* patrocinou um seminário em Bethesda (Estados Unidos) para melhorar a qualidade do exame citológico e com isso melhorar os programas de rastreamento do câncer de colo do útero. A elaboração da classificação de Bethesda (tabela 3) (Jones, 1995) é um esforço para refinar a interpretação do exame citopatológico e ajudar o clínico em decisões a respeito sobre a continuidade da investigação e definição da conduta para aquelas pacientes com exames citopatológicos alterados (Lonky, 1999). Acredita-se que com a utilização do Sistema Bethesda se alcance taxas de 85% de sensibilidade e 90 a 99% de especificidade em detectar displasia cervical (Anderson, 1988) e sua taxa de falso-negativos é estimada em 20% (*National Institute of Health Consensus Conference*, 1996). Aproximadamente 60% dos resultados falso-negativos são provenientes de falha de amostragem, o restante, costuma ser proveniente de erros na preparação das lâminas pelo citotécnico, ou de raros erros de interpretação.

Em resumo, o Sistema de Bethesda melhorou a qualidade diagnóstica do CP devido à forma de relatar os achados e suas categorias bem definidas. Muitas críticas têm sido feitas acerca do aumento das taxas de “sobrediagnóstico” e tratamentos desnecessários; porém desde 1988, com a adoção do Sistema de

Bethesda, estes são os termos utilizados primariamente nos Estados Unidos e Canadá, e nos últimos anos em praticamente todo o mundo. O sistema de Bethesda teve duas revisões importantes, nos anos de 1991 e em 2002 (Solomon, 2002).

Tabela 3 - Classificação de Bethesda

Adequação do Material

Satisfatório para avaliação

Satisfatório para avaliação mas limitado por: (especificar motivo)

Insatisfatório para avaliação: (especificar motivo)

Categorização Geral (opcional)

Dentro dos limites da normalidade

Alterações celulares benignas: ver diagnóstico descritivo

Anormalidade de célula epitelial: ver diagnóstico descritivo

Diagnóstico Descritivo

Alterações celulares benignas associadas a infecção: especificar *Trichomonas vaginalis*, fungos morfológicamente compatíveis com *Candida sp.*, predominância de *coccobacilli* compatível com alteração de flora vaginal, bactéria morfológicamente compatível com *Actinomyces sp.*, alterações celulares associadas ao herpes vírus simples, outras

Alterações celulares reacionais associadas a inflamação e reparo celular, atrofia com inflamação (vaginite atrófica), radiação, dispositivo intra-uterino, ou outras (especificar)

Anormalidades de Células Epiteliais

Anormalidades de células escamosas

Atipia de significado indeterminado em células escamosas (ASCUS)*

Lesão escamosa intra-epitelial de baixo-grau (LSIL) abrangendo papiloma vírus humano (HPV) ou displasia leve (NIC 1)

Lesão escamosa intra-epitelial de alto-grau (HSIL) abrangendo displasia moderada ou severa (NIC 2/3) ou carcinoma *in situ* (CIS)

Carcinoma de células escamosas

Anormalidades de células glandulares

Atipia de significado indeterminado de células glandulares (AGUS)*

Células endometriais, citologicamente benignas em mulher após a menopausa

Adenocarcinoma endocervical

Adenocarcinoma endometrial

Adenocarcinoma extra-uterino

Adenocarcinoma não-especificado

Outras Neoplasias Malignas: especificar

Avaliação Hormonal (somente para células da vagina)

Avaliação hormonal compatível com idade e história

Avaliação hormonal incompatível com idade e história: especificar

Avaliação hormonal não possível devido a: especificar

* Se possível, especificando se favorece a processo neoplásico ou reativo. Adaptado de Jones, 1995 e Nguyen e Nordqvist, 1999.

Gullotta e cols (1997) estudaram a concordância da citologia e da colposcopia com a histologia, usando a última como padrão-ouro. Após o estudo de 190 casos de pacientes com diagnóstico histológico de NIC ou HPV, encontraram que a sensibilidade geral da citologia era de 70% e a da colposcopia, 92%.

Mitchell e Gilles (1996) estimaram um índice de risco de 2,54 casos de câncer de colo do útero para cada grupo de 100.000 mulheres que tinham resultados negativos no exame citopatológico durante os últimos três anos. Os programas de rastreamento baseados apenas no exame citopatológico podem conferir uma falsa proteção às pacientes com exames negativos (Rivoire e cols., 2001).

Informações sobre a sensibilidade e especificidade do exame citopatológico do colo do útero na detecção de câncer e displasia variam em decorrência de determinantes metodológicas. Dependendo do delineamento do estudo, as taxas de resultados falso-negativos podem variar de 1 a 80%. Uma média de 20 a 45% tem sido demonstrada mais freqüentemente em estudos que compararam resultados normais com o resultado de exames subseqüentes (Benoit, 1984; Jones, 1987; Kim, 1991; Soost, 1991). Trabalhos que utilizaram a biópsia por conização, como padrão-ouro, evidenciaram taxas de resultados falso-negativos de até 10% (Sfameni, 1989).

A análise da especificidade do exame citopatológica foi analisada em vários estudos e embora ainda sejam necessários dados ainda mais confiáveis, a especificidade do CP é, provavelmente, maior que 90% (Tawa, 1998), podendo chegar a 99% (Boyes, 1982; Soost, 1991).

Além dos problemas de técnica e interpretação, os erros de amostragem são importantes, sendo responsável por 50-90% dos resultados falso-negativos (Franco e Syrjänen, 1996; Miller, 2000). A confiabilidade do re-análise das lâminas de exame citopatológico do colo do útero é influenciada, em alguma extensão, pela variabilidade tanto dos examinadores quanto dos procedimentos adotados pelos diferentes laboratórios de citopatologia.

Existem importantes efeitos adversos associados à falta de acurácia de interpretação do exame citopatológico do colo do útero. Resultados falso-negativos são significativos por permitirem que neoplasias intra-epiteliais cervicais ou lesões mais avançadas não sejam detectadas e progridam para lesões mais graves durante o intervalo entre os exames. Os potenciais efeitos adversos dos resultados falso-positivos, que são raros, devido a alta especificidade do exame, incluem a geração de ansiedade para a paciente em relação ao risco de desenvolver câncer, bem como a realização de procedimentos diagnósticos de controle ou complementares desnecessários, inconvenientes, desconfortáveis e caros (Lauver, 1991; Lerman, 1991).

É importante ressaltar que, apesar das restrições às altas taxas de falso-negativos do exame citopatológico, em países que implementaram programas de rastreamento regulares, os índices de casos de câncer de colo do útero diminuíram (Franco, 1996; Miller, 2000)., porém estes resultados não são completamente satisfatórios e atualmente acredita-se que um programa de rastreamento do câncer de colo do útero baseado apenas na repetição do exame citopatológico seja

inapropriado, e não deve ser implementado em países em desenvolvimento (Cronje, 2001).

Inspeção visual com ácido acético à 5% e lugol (teste de Schiller)

Em 1938, Hinselman introduziu o procedimento de lavar a cérvix uterina com ácido acético como parte do exame colposcópico (Iekerk, 1998). Vários outros autores têm recentemente sugerido que a utilização da inspeção visual a olho nu do colo do útero com ácido acético em conjunto com o exame citopatológico do colo do útero poderia melhorar a sensibilidade dos programas de rastreamento do câncer cervical. Este método é de fácil aplicabilidade, sensível e barato, e seria uma alternativa para o exame citopatológico em regiões pobres (JHPIEGO Cervical Cancer Project/Zimbabwe, 1999; Sankaranarayanan, 1999).

Inicialmente descrita por Ottaviano de La Torre (1982), a inspeção visual com ácido acético permite a visualização da zona de transformação e detecção de zonas aceto-brancas anormais. Este método de rastreamento é de fácil aprendizado e barato. Algumas variáveis podem afetar a performance da inspeção visual, como: lesões muito pequenas, iluminação inadequada, e pouco treinamento do examinador. Também podem ser potenciais confundidores os hábitos de higiene e principalmente a presença de inflamação, infecção ou tecido metaplásico que pode inclusive confundir médicos mais treinados.

O teste de Schiller está baseado na captação do iodo pelo tecido escamoso normal, que é rico em glicogênio e que tem afinidade por este corante. Foi descrito em 1928 por Schiller e desde então tem sido utilizado como um complemento a

colposcopia. Ultimamente tem sido utilizado em programas de rastreamento por ter fácil aplicabilidade, baixo custo e boa sensibilidade para o rastreamento das lesões precursoras do câncer de colo do útero. Utiliza uma solução produzida com iodo metalóide 2g, iodeto de potássio 4g e água destilada 100 ml.

O teste é considerado positivo quando o epitélio escamoso não capta a solução de iodo e não se cora de marrom. Tecidos glandulares são pobres em glicogênio e não absorvem o iodo, porém o teste de Schiller não deve ser utilizado para a análise do tecido glandular.

Singh e cols. (1992) avaliaram 44.970 mulheres e utilizaram o exame citopatológico como método de rastreamento. Durante a coleta do exame citopatológico a cérvix foi avaliada com ácido acético e lugol. Se a paciente tivesse alguma anormalidade no exame citopatológico, uma colposcopia e biópsia foram realizadas. Quando comparado com a histologia, a inspeção visual teve sensibilidade de 62,6%, especificidade de 88,9%. Quando o exame citopatológico foi comparado com a histologia a sensibilidade foi 71%. O uso da inspeção visual a olho nu foi recomendado pelos autores quando o exame citopatológico não fosse disponível.

Megevand (1996) avaliou 2.426 mulheres com inspeção visual com ácido acético a 5% e exame citopatológico na mesma consulta. Em caso de anormalidades em um destes exames ele referia a pacientes para realizar colposcopia. Quando a inspeção visual foi comparada ao exame citopatológico a sensibilidade foi 19,4%, especificidade 99,3% e concordância de 89,9%. Comparada com a histologia a sensibilidade foi 19,4%, especificidade 54,3% e concordância

24,2%. Quando o exame citopatológico foi comparado à histologia, a sensibilidade foi 98,6%, especificidade 23,9% e concordância 88,1%. Desta forma, o uso da inspeção visual com o ácido acético a 5% como uma alternativa ao exame citopatológico.

Sehgal e cols. (1991) estudaram mulheres que tinham sido submetidas ao exame citopatológico tradicional, inspeção visual e colposcopia; 11.760 mulheres foram rastreadas e 278 casos de câncer foram detectados por citologia ou colposcopia. Destes casos, 40-50% tinham sido identificadas pela inspeção visual, 71% pelo exame citopatológico e 87% pela colposcopia. O autor sugere que a inspeção visual pode ser útil em áreas onde o exame citopatológico não está disponível para programas de rastreamento.

Slawson e cols. (1992) chegaram a conclusões similares quando utilizaram a inspeção visual com ácido acético em 2.827 mulheres e compararam com o exame citopatológico. Comparada com a colposcopia, a inspeção visual apresentou uma sensibilidade de 34%, especificidade de 99% e concordância de 95%. A sensibilidade do exame citopatológico foi 76%, especificidade de 98% e concordância entre os exames de 97%.

Cecchini e cols. (1993) avaliaram o uso do exame citopatológico e da inspeção visual com ácido acético como métodos de rastreamento em 2.105 mulheres, usando uma combinação de colposcopia e biópsia como padrão-ouro. A sensibilidade da inspeção visual com ácido acético foi 88%, especificidade 30% e concordância 31%, enquanto a sensibilidade do exame citopatológico foi 63%, especificidade 30% e concordância de 96%. Estes autores recomendam, mesmo

considerando a baixa especificidade, a utilização da inspeção visual para aumentar as taxas de de NIC 2 e NIC 3 com baixos custos.

Para Cronjé e cols. (2001), em um estudo com 6.301 mulheres rastreadas simultaneamente com citologia, cervicografia inspeção visual com ácido acético, a sensibilidade da citologia foi 19,3, da cervicografia 41,8% e do ácido acético 49,4%. Especificidades correspondentes foram 99,3%, 78,8% e 48,5%. Em 23% das biópsias com resultado de neoplasias intraepiteliais de I, II e III graus, todos os três testes foram negativos. Quando os três testes foram combinados a sensibilidade foi 76,9%. O autor concluiu que a sensibilidade isolada da citologia não é adequada para que este exame seja adotado em países em desenvolvimento onde os programas de rastreamento de lesões precursoras são freqüentemente inadequados. O rastreamento com uma combinação de testes, parece ser a alternativa mais aceitável, já que resultaria em um número menor de retornos para novos programas de rastreamento, sem uma perda da sensibilidade.

Frisch (1994) encontrou resultados semelhantes. Porém, nenhum estudo conseguiu demonstrar que o rastreamento com exame citopatológico e ácido acético combinados possui uma diferença significativa na redução na mortalidade ou nas taxas de doença avançada, tais como carcinoma *in situ* ou doença invasiva em relação a utilização do exame citopatológico isolado.

Não existe consenso absoluto sobre a utilização da inspeção visual como método de rastreamento. Wesley (1997) investigou 1279 mulheres com exame citopatológico e inspeção visual. Quando encontrou alguma anormalidade, uma biópsia foi realizada. Nenhuma colposcopia foi realizada. Os autores concluíram que

mesmo utilizando critérios diferentes para conduzir a inspeção ela não é um método adequado para o rastreamento do câncer do colo do útero.

Para Naud e cols. (2001), a inspeção visual com ácido acético a 5% e lugol mostrou-se um bom método para o rastreamento de lesões precursoras do câncer de colo do útero. A inspeção visual com ácido acético a 5% e lugol pode ser recomendada como um método de rastreamento em regiões onde o exame citopatológico não está disponível ou sua adoção não é possível.

Métodos de identificação da infecção pelo HPV (captura híbrida)

Com uma prevalência que pode variar de 2% a 30% da população geral, média de 10%, dependendo da população analisada e com incidência anual de 8% entre mulheres jovens e sexualmente ativas, a infecção cervical pelo HPV atualmente representa a doença sexualmente transmissível (DST) isolada mais freqüente no mundo (Syrjänen, 2000).

Vários estudos clínicos e epidemiológicos suportam o papel essencial do HPV na carcinogênese do câncer de colo do útero e sugerem o uso de marcadores diagnósticos para a detecção do câncer cervical e de suas lesões precursoras, que parecem ser uma consequência tardia da infecção sexualmente adquirida do HPV.

A forte correlação entre a prevalência da infecção pelo HPV e a severidade das lesões cervicais claramente possui implicações com o rastreamento. Entretanto esta correlação somente é encontrada para subtipos de HPV com potencial oncogênico, ou seja do grupo B, além disto, a infecção pelo HPV é na maioria das

vezes transitória em jovens e apenas as infecções persistentes acarretam em um risco aumentado de desenvolvimento de lesões cervicais.

Existem diversas técnicas para a identificação do tipo de DNA do HPV como o *Southern blot hybridization* (possui pouca aplicabilidade clínica já que tem técnica difícil) e atualmente outro teste, desenvolvido pela Digene Diagnostics, *HPV hybrid capture*. Este teste utiliza sondas de RNA não reativos e tem uma sensibilidade parecida com as técnicas de *Southern blot*. Nesta técnica de hibridização, um híbrido do HPV DNA e seu complementar HPV RNA são capturados por anticorpos anti-híbridos. O complexo resultante reage com fosfatase alcalina e um substrato quimioluminescente e possibilita a análise deste complexo. A leitura é feita por uma máquina patentada pela Digene.

Estudos clínicos preliminares com a captura híbrida II (técnica mais recente, barata, fácil e sensível) e com o exame citopatológico do colo do útero podem detectar cerca de 95-100% das lesões de alto grau e virtualmente todos os casos de câncer cervical. Para Cuzick e Meijer (1998), a prevalência de infecção por HPV de alto risco oncogênico em mulheres sexualmente ativas com menos do que 30 anos é alta, ao redor de 25%, diminuindo para 3-7% naquelas com mais de 30 anos. Em mulheres mais velhas, um estudo de acompanhamento mostrou que aquelas pacientes com um exame positivo para HPV de alto risco oncogênico, em relação aquelas com exame para HPV negativo, têm uma “razão de chance” elevada para o desenvolvimento de uma lesão de alto grau.

Schiffmann (1993) demonstrou que a infecção pelo HPV diminui com a idade, enquanto que a incidência de câncer cervical aumenta, sugerindo que a persistência

da infecção pelo HPV seja necessária para o desenvolvimento de uma neoplasia intraepitellial. O pico de incidência do câncer cervical invasor ocorre cerca de 5 a 10 anos após a infecção pelo HPV.

Para Vasey e cols. (1999), o HPV pode ser um co-fator na carcinogênese cervical e genital, e uma forte associação com os subtipos 16 e 18 tem sido relatada, mesmo quando os dados são ajustados para outros fatores de risco. Entretanto a correlação com o resultado final é menos certa, não existindo consenso se a presença ou não da infecção pelo HPV ou o tipo de HPV seja importante para predizer o prognóstico. A presença da infecção pelo HPV, mesmo frente a um exame citopatológico normal, pode estar associado com um risco aumentado de câncer cervical e desta forma este teste pode ser útil no rastreamento primário de mulheres sem exame citopatológicos.

Pacientes com lesões de alto grau ou câncer invasor tiveram uma positividade para o HPV em 90 a 100% dos casos. A segunda geração dos testes de captura híbrida para o HPV (CH II), teve uma sensibilidade de 88,4%, e especificidade de 89%. O exame citopatológico correspondente teve sensibilidade de 77,7% e especificidade de 94,2%. O teste para identificar a infecção pelo HPV foi mais sensível mas menos específico. Pacientes com lesões de alto grau ou carcinoma invasor tendem a ter cargas virais mais altas. Cuzick (2000) refere que o valor preditivo do teste aumenta cerca de 17-27% quando o *cut off* é aumentado para 4 pg/ml e o autor acredita que a determinação da infecção pelo HPV possa ser altamente importante no diagnóstico do câncer cervical. Ele identificará mulheres em risco que podem ter um exame citopatológico erroneamente interpretado como

normal Além disso, este método é mais sensível que o exame citopatológico para o rastreamento de pacientes com risco de desenvolverem lesões, já que a persistência da infecção pelo HPV DNA está fortemente associada com a progressão para o câncer.

A utilização de métodos de identificação do HPV ganhou força, desde que inúmeros estudos definiram a estreita associação entre infecção pelo HPV e o surgimento de lesões precursoras do câncer de colo do útero.

Em uma minoria das mulheres infectadas pelo HPV a infecção progride para lesão de alto grau e para câncer invasor. Estima-se que 40% das lesões de alto grau não tratadas progredirão para câncer em uma média de 10 anos. Existe uma grande evidência implicando a infecção com HPV de alto risco (grupo com potencial oncogênico) como o fator causal no desenvolvimento do carcinoma intraepitelial e do carcinoma invasor; contrastando com a infecção por outros tipos de HPV (de baixo risco) que estão associados com o desenvolvimento de condilomas acuminados dos genitais e outras manifestações que raramente ou nunca progridem para carcinoma cervical (Raymond, 1999).

Alguns autores discordam da validade da utilização destes testes para rastrear a infecção pelo HPV, podendo útil apenas em mulheres mais velhas, nas quais um resultado positivo está fortemente correlacionado com a doença. Para Kaufmann (1999), o teste para identificar a infecção pelo HPV é de pouca validade clínica e a sua utilização deveria ser limitada em pesquisas. Ele não deveria ser utilizado como um exame de rotina para o rastreamento do câncer de colo do útero até que este exame preencha todos os critérios de sensibilidade, especificidade e de

valor preditivo para a detecção de lesões de alto grau e carcinoma de células escamosas; ou que fique demonstrado que sua utilização resulta em um aumento na detecção de lesões de alto grau maior do que os métodos convencionais.

OBJETIVO

Comparar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo dos diferentes métodos de rastreamento das lesões precursoras do câncer de colo do útero.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J. Papillomavirus detection: Demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obst Gynecol* 2000. 182:257-64.
2. American Cancer Society. In Cancer Facts and Figures. *American Cancer Society* 1997; 1997.
3. Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL and cols. Organization and results of the cervical cytology screening program in British Columbia, 1955-85. *BMJ* 1988; 296:975-8.
4. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, and cols. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis.* 1993; 20:274-278.
5. Benoit AG, Krepart GV, Lotocki RJ. Results of prior cytologic screening in patients with a diagnosis of Stage I carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:690-4.
6. Bishop A, Sherris J, Tsu V. Cervical dysplasia treatment in developing countries: A situation analysis. Seattle, WA: PARTH, 1995.
7. Boronow RC. Death of the Papanicolaou smear? A tale of three reasons. *Am J Gynecol Obstet* 1998; 179:391-6.
8. Bosch FX, De Sanjosé S, Castellsagué X and cols. Geographical and social patterns of cervical cancer incidence. *New developments in cervical cancer screening and prevention.* 1997; 23-33.
9. Boyes DA, Morrison B, Knox EG and cols. A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia. *Clin Invest Med* 1982; 5:1-29.
10. Brasil, Ministério da Saúde, INCA/Pro-Onco Cancer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro 1999; 35 .
11. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 1932; 99: 1670-4.
12. Buntinx F, Browsers M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears. *BMJ* 1996; 313: 1285-90.
13. Cavalcanti SM, Frugulhetti IC, Passos MR and cols. Prevalence of human papillomavirus DNA in female cervical lesions from Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994; 89:575-80.

14. Cecchini S, Bonardi R, Grazzini G, Ciatto S. Testing cervicography and visual inspection as screening test for cervical cancer. *Tumori* 1993; 79: 22-25.
15. Cecchini S, Bonardi R, Mazzotta A and cols. Testing cervicography and cervicoscopy as screening tests for cervical cancer. *Tumori* 1993; 79: 22-5.
16. Center for disease Control. [http:// www.cdc.gov/nchswww/data/hus_ 95 pdf](http://www.cdc.gov/nchswww/data/hus_95.pdf).
17. Cox JT, Schiffman MH, Winzelberg AJ, Patterson JM. The evaluation human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics. *Obstet Gynecol* 1992; 80:389-95.
18. Cronje HS, Cooreman BF, Beyer E, and cols. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. *J Gynecol & Obstets* 2001; 72:151-157.
19. Cullen AP, Reid R, Champion M, and cols. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol* 1991, 65:606-12.
20. Cuzick J, Meijer CJ, Walboomers JM. Screening For Cervical Cancer [letter]. *Lancet* 1998; 351:1439-40.
21. Cuzick J: Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *JAMA* 2000; 283:108.
22. Evidence Report/ Tecnology Abstract: number 5, Evaluation of Cervical Cytology (AHCPR Publication No 00-E010), Rockville, MD. Internet citation: www.ahcpr.gov/clinic/index.html#evidence
23. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of the Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995; 680-689.
24. Ferenczy A, Franco E. Cervical-cancer screening beyond the year 2000. *The Lancet Oncology* 2001; 2:1, 27-32.
25. Ferenczy A: Viral testing for genital human papillomavirus infections: recent progress and clinical potentials. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5:321-8.
26. Fochi J, Ribalta JC, Silva IDC. Câncer do colo do útero: importância, epidemiologia e fatores de risco. In: Halbe H. *Tratado de Ginecologia*. 3ed., 2000; 2120-2127.
27. Franceschi S, Herrero R, Vecchia CL. Cervical cancer screening in Europe. *European Journal of Cancer* 2000; 36: 1, 2272-2275.
28. Franco E, Ferenczy A. Assessing gains in diagnostic utility when human papillomavirus is used as an adjunct to Papanicolaou smear in the triage of women with cervical cytologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 382-6.
29. Franco E, Syrjänen K, de Wolff C, Patnick J, Ferenczy A, McGoogan E, Bosch X, Singer A, Munoz N, Meheus A, Monsonog J. New developments in cervical cancer screening and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1996; 5:853-6.

30. Frisch L, Milner F, Ferris D. Naked-eye inspection of the cervix after acetic acid application may improve the predictive value of negative cytologic screening. *J. Fam. Pract.* 39 1994, 457-60.
31. Gadelha, MIP, and cols. Cancer: Um Problema de Saude Publica no Brasil. *JBM* 1992, 63:1, 38-46 .
32. Gullotta G, Margariti PA, Rabitti C and cols. Cytology, histology, and colposcopy in the diagnosis of neoplastic non-invasive epithelial lesions of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18:36-8.
33. Gustafsson L, Ponten J Bergström R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997; 71:159-65.
34. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO. International Incidence rates of invasive cervical câncer after introduction of cytologic screening. *Câncer Causes Control* 1997; 8: 755-763.
35. Hakama M, Magnus K and cols . Effect of organized screening on the risk of cervical câncer in the Nordic countries, *in Miller AB, Hakama M and cols. Cancer screening* 1991; 153-162.
36. Hausen zur H: Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994; 186:131-56.
37. Hildesheim A, Hadjimichael O, Swartz PE, Cosette M. et al. Risk factors for rapid -onset cervical cancer. *Am J Obst Gynecol* 1999; 180:571-7.
38. Hildesheim A, Reeves WC, Brinton LA and cols. Association of oral contraceptive use and human papillomaviruses in invasive cervical cancers. *Int J Cancer* 1990; 45:860-4.
39. Hutchison ML, Isenstein LM, Goodman A and cols. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep processor. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 215-19.
40. IARC, 1995/ International Agency for Research of cancer. Monographs of the evaluation of carcinogenic risk to humans. Human Papillomaviruses. Lyon: IARC, 1995; 64.
41. Ikerk W, Dunton C, Richart R, and cols.. Colposcopy, cervicography, speculscopy and endoscopy: international academy of cytology task force summary: diagnostic cytology towards the 21 st century: an international expert conference and tutorial. *Acta Cytol.* 1998; 42:1, 33-49.
42. JHPIEGO Cervical Cancer Project University of Zimbabwe/. Visual Inspection with acetic acid for cervical cancer screening: Test qualities in a primary care setting. *Lancet* 1999; 353:869-873.
43. Jones DE, Creasman WT, Dombroski RA and cols. Evaluation of the atypical Pap smear. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:544-9.
44. Jones III, HW. Impact of the Bethesda System. *Cancer* 1995; 10:1914-8.

45. Kaufman RH. and cols. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J of Obstet Gynecol* 1997; 176:87-92.
46. Kaufman RH. and cols.. Is human papillomavirus testing of value in clinical practice? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1049-53.
47. Kessler II. Cervical cancer epidemiology in historical perspective. *J Reprod Med* 1974; 12:173-185.
48. Kim HS, Underwood D. Adenocarcinoma in the cervicovaginal Papanicolaou smear: analysis of a 12-year experience. *Diagn Cytopathol* 1991; 7:199-224.
49. Kiviat NB, Koutsky LA, Paavonen JA and cols. Prevalence of genital papillomavirus infection among women attending a college health clinic or a sexually transmitted disease clinic. *J Infect Dis* 1989; 159: 293-302.
50. Kiviat NB, Koutsky LA. Specific human papillomavirus types as the agents of most cervical intraepithelial neoplasia: implications for current views and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:934-5.
51. Kjaer SK, van den Brule AJ, Bock JE and cols. Human papillomavirus - the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1996; 65:601-6.
52. Kosary CL, Schiffman MH, Trimble E. Cervix uteri. In: Miller BA, Ries LAG, Hankey BF and cols (eds). SEER Cancer Statistics Review: 1973-1990. *NIH Publication no. 93:2789. Bethesda: National Cancer Institute* 1994.
53. Koss LG. Papanicolaou test for cervical cancer detection, a triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261: 737-43.
54. Kruger-Kjaer S, van den Brule AJ, Svare EI and cols. Different risk factor patterns for high-grade and low-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV-positive and HPV-negative young women. *Int J Cancer* 1998; 76:613-9.
55. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1999. *CA* 1999; 49:8-31.
56. Lauver D, Rubin M. Women's concerns about abnormal Papanicolaou test results. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1991; 20:154-9.
57. Lerman C, Miller SM, Scarborough R and cols. Adverse psychologic consequences of positive cytologic cervical screening. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:658-62.
58. Levine AJ, Harper J, Hilborne L and cols. HPV DNA and the risk of squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix in young women. *Am J Pathol* 1993; 100:6-11.
59. Lin WM, Ashfaq R, Michalopoulos E, and cols. Molecular Papanicolaou tests in the twenty-first century: Molecular analyses with fluid-based Papanicolaou technology. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:39-45.
60. 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; 181:560-566

61. Lorincz AT, Reid R, Jenson B, Greenberg MD. and cols. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79:328-337.
62. Lorincz AT. Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection. In: Lorincz AT, Reid R (eds) *Human Papillomavirus*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996.
63. Mazur MT, Cloud GA. The koilocyte and cervical intraepithelial neoplasia: time-trend analysis of a recent decade. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 354-8.
64. Megevand E, Denny L, Dehaeck K and cols. Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. *Obstetrics & Gynecology* 1996; 88: 383-6.
65. Meisels A, Morin C. Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1981; 12:111-23.
66. Miller AB, Nazeer S, Fonn S, Brandup-Lukanow A, Rehman R, Cronje H, Sankaranarayanan R, Koroltchouk V, Syrjänen K, Singer A, Onsrud M. Report on Consensus Conference on Cervical Cancer Screening and Management. *Int J Cancer* 2000.
67. Mitchell HS, Giles G. Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology. *Med J* 1996; 164:270-3.
68. Mitchell HS, Giles G. Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology. *Med J* 1996; 164:270-3.
69. Mose-Larsen P, Vetner M, Hausen K, Fey SJ. Future trends in cervical cancer. *Cancer Letters* 1988; 41:123-37.
70. Mugica-van Heckenrode C, Malcolm A, Coleman D. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in Basque country women using slot blot hybridization: A survey of women at low risk of developing cervical cancer. *Int J Cancer* 1992; 51:581-6.
71. Munoz N, Bosch FX, de San Jose S and cols. A casual link between human papillomavirus and invasive cervical cancer; population based case control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52:743-9.
72. Munoz N, Bosch FX. Epidemiology of cervical cancer. Human Papillomavirus and Cervical Cancer, IARC publication n° 94. Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer* 1989: 9-39.
73. Murphy W.M and Coleman S.S.. The long-term course of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Cancer* 1976; 38:957-963.
74. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262:931-4.
75. National Cancer Institute Workshop. The revised Bethesda System System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. Report of 1991 Workshop. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology* 1992; 14:161-3.
76. National Guideline Clearinghouse. Washington, DC: National Guideline Clearinghouse, 2001.

77. National Institute of Health Consensus Conference on Cervical Cancer. Bethesda, Maryland. *J Natl Cancer Inst* 1996; 21:1-148.
78. Naud P, Lorincz A, Dores G, Matos JC, Hammes LS, and cols. Evaluation of Different Methods of cervical Cancer Screening and Proposition of a New Screening Methods for the Diagnosis and Control. *4th International Multidisciplinary Congress. EUROGIN 2000*, Paris.
79. Naud P, Matos JC and cols. Cervical cancer screening in Porto Alegre, Brazil: Alternative methods for detecting cancer precursors in a developing country. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2001; 5: 24-28.
80. Naud P, Bozzetti MC, Prolla JC and cols. Screening in Cervical Cancer Prevention in Porto Alegre, Brazil: The Experience of a Programme in a Developing Country. In: Franco E, Monsonogo J. (eds.). *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Blackwell Science, Oxford, 1997; 250-62.
81. Naud P; Matos J; Hammes L; Vettorazzi J and cols. HPV Prevalence in South of Brazil. XII Congresso Brasileiro de Patologia do Tato Genital Inferior e Colposcopia. Curitiba 2001.
82. Nene BM, Deshpande S, Jayant K, Budukh AM. And cols. Early detection of cervical cancer by visual inspection: A population-based study in rural India. *Int. J. Cancer*. 1996; 68:770-773.
83. Ottaviano M, and La Torre P. Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:139-142.
84. Papanicolaou G, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear. New York: The Commonwealth Fund, 1943.
85. Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of 16 major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41:184-97.
86. Parkin DM, Muir C. and Whelan S. In : Cancer Incidence in Five Continents. 6 IARC, Lyon, France 1992.
87. Parkin DM, Pisani and J. Frelay. Estimates of the worldwide frequency of 18 major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54:594-606.
88. Parkin DM. *The Epidemiological Basis for Evaluating Screening Policies. New developments in cervical cancer screening and prevention*. Cambridge: Blackwell Science, 1997; 51-69.
89. Paul A. Vasey- New Approaches to Cervical Cancer Screening: Developing an Effective Program for the World-10th European Cancer Conference (ECCO10 1999).
90. Peterson O. Spontaneous course of cervical precancerous conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 72:1063-68.
91. Raymond CA. Cervical dysplasia upturn worries gynecologists, health officials. *JAMA* 1987; 257: 2397-8.
92. Reeves WC, Brinton LA, Garcia M and cols. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *N Engl J Med* 1989; 32:1437-41.

93. Reid R. The key to rational triage of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol Clinic North Am* 1987; 14:407-29.
94. Richart RN. Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1966; 19:1635-8.
95. Rivoire WA, Capp E, Monego HI, Appel M, Reis R. Lesões de baixo e alto grau no colo uterino. In: *Rotinas em Ginecologia*. Porto Alegre: Artes Médicas, 2001, 4 ed., 261-272.
96. Sankaranarayanan R, Shyamalakumary B, Wesley R, and cols. Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors. *Int J Cancer* 1999; 33:817-825.
97. Sawaya G, Brown AD, Washington A E, Garbe A. Current Approaches to Cervical-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2001; 344:21, 1603-07.
98. Sawaya GF, Grady D, Kerlikwske K and cols. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 133:942-50.
99. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman MS, and cols. HPV DNA testing in cervical cancer screening results from women in a high-risk province in Costa Rica. *JAMA* 2000; 283:87-93.
100. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN. Epidemiological evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasias. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:958-64.
101. Sehgal A, Singh V, Bhambhani S and cols. Screening for cervical cancer by direct inspection. *The Lancet* 1991; 338:282-3.
102. Sfameni SF, Jobling TW, Trickey NRA, Havelock C. Evaluation of serial cervical cytology in the assessment of preinvasive cervical neoplasia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1989; 29:40-3.
103. Singh V, Sehgal A, Luthra UK. Screening for cervical cancer by direct inspection. *BMJ* 1992; 304:534-536.
104. Slawson DC, Bennet JH, Herman JM. Are Papanicolaou smears enough? Acetic acid washes of the cervix as a adjunctive therapy: a HARNET study. *J Fam Pract* 1992; 35: 271-7.
105. Solomon D, Davey DD, Moriarty A, and cols. Bethesda 2001: Terminology for reporting the results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 285.
106. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B. The validation of cervical cytology: sensitivity, specificity, and predictive values. *Acta Cytol* 1991; 35:8-14.
107. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monhagan I, Dunca I. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997; 349:978-80.
108. Spitzer M. Cervical screening adjuncts: Recent advances. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:544-56.

109. Stafl A; Wilbanks GD. An International Terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 1991; 77:313-4.
110. Stjernsward J. Plotting a new course for cervical cancer screening in developing countries. World Health Forum 1987; 8:42-52. 5-A WHO meeting. Control of cancer of the cervix uteri. *Bull World Health Organ* 1986; 64:607-618.
111. Stoler MH. A brief synopsis of the role of human papillomavirus in cervical carcinogenesis. *Am J Obst Gynecol* 1996; 175:1091-8.
112. Syrjänen K, Syrjänen S. Papillomavirus Infections in Human Pathology. J. Wiley & Sons, New York, 2000; pp. 1-650. *Brazilian Health Ministry - Official Table of Prices for Medical Procedures - January 2000*).
113. Syrjänen KJ. Quality assurance in the cytopathology laboratories of the Finnish Cancer Society. In: Compendium on Quality Assurance, Proficiency Testing and Workload Limitations in Clinical Cytology. (eds.) George L. Wied, Catherine M. Keebler, Dorothy L. Rosenthal, Ulrich Schenck, Theresa M. Somrak, G. Peeter Vooijs. *Tutorials of Cytology*, Chicago, Illinois, USA 1995; 134-42.
114. Syrjänen, K.J. Natural history of genital Human papillomavirus infections. In: Papillomavirus Reviews. Current Research on Papillomaviruses. (ed). C.Lacey. Leeds Medical Information, Leeds University Press, Leeds 1996; 189-206.
115. Tawa K, Forsythe A, Cove JK and cols. A comparison of the Papanicolaou smear and the cervigram: sensitivity, specificity, and cost analysis. *Obstet Gynecol* 1988; 71:229-35.
116. Villa LL, Franco EL. Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:332-340.
117. Wesley R, Sankaranarayanan R, Mathew B and cols. Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. *BR J Cancer* 1997; 75: 436-40.
118. Winkelstein W, Selvin S. Cervical cancer in young Americans. *Lancet* 1989; 1385.
119. Wright TC, Richard RM: Role of papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 151-164.
120. WrightTC, Kurman RT. A critical review of the morphologic classification system of the cervix: the scientific basis for shifting the paradigm. *Papillomavirus Rep* 1994; 175-82.
121. zur Hausen H: Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994; 186:131-56.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE MÉTODOS DE RASTREAMENTO: EXAME CITOPATOLÓGICO, CAPTURA HÍBRIDA E INSPEÇÃO VISUAL PARA O DIAGNÓSTICO DAS LESÕES PRECURSORAS E DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

Jean Matos¹, Paulo Naud¹, Attila Lorincz³, Gerson Dores⁴, Luciano Hammes¹,
Valentino Magno¹, Janete Stuczynsk¹, Edison Capp^{1,2}

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil;

²Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

³ Digene - Estados Unidos

⁴ Digene - Brasil

Endereço para Correspondência:

Jean Matos

Rua Carlos Gardel, 166/702

CEP 904750-100, Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: jcmatos@cpovo.net

Fone: (51) 91911800

Fax: (51) 33383820

Resumo

O câncer de colo do útero é um grave problema mundial. A Organização Mundial da Saúde estima mais de 400.000 casos a cada ano, 70% em países em desenvolvimento. No Brasil é um grave problema de saúde pública. Objetivo: verificar taxas de falso-negativos no exame citopatológico e a necessidade de exames auxiliares em programas rastreamento. Material e métodos: estudo prospectivo, com 2.183 mulheres entre 25 e 65 anos. As pacientes foram submetidas aos seguintes exames: captura híbrida para o HPV, inspeção visual com ácido acético a 5% e lugol e exame citopatológico (CP). Resultados: foram realizados 2183 exames citopatológicos e destes, 2051 (94%) foram considerados normais, destas, 148 fizeram biópsias, indicadas por alterações nos outros exames de rastreamento. 64 não apresentaram alterações, em 84 o resultado foi HPV ou NIC I, NIC II ou NIC III. A captura híbrida, quando comparada ao padrão-ouro no grupo de 2.183 pacientes, teve uma sensibilidade de 52,1% (IC 95% 42,7%-61,4%) , especificidade 92,1% (IC 95% 90,8%-93,2%), valor preditivo positivo 27,1% (IC 95% 21,5%-33,5%) e valor preditivo negativo 97,1% (IC 95% 96,3%-97,8%), $p < 0.001$. No grupo de pacientes com lesões de alto grau a sensibilidade de 86,7% (IC 95% 68,4%-95,6%) , especificidade 90,8% (IC 95% 89,4%-91,9%), valor preditivo positivo 11,6% (IC 95% 7,8%-16,6%) e valor preditivo negativo 99,8% (IC 95% 99,4%-99,9%), $p < 0.001$ O exame citopatológico do colo do útero foi normal em cerca de 33% das pacientes com lesão de alto grau na histologia. Conclusão: A taxa de resultados errada, dos exames citopatológicos, atingiu índices de 56,75 % entre aquelas pacientes que realizaram biópsias e que tinham exames citopatológicos

normais. Os exames auxiliares realizados conseguiram detectar alterações em 84/2.051 pacientes cujos exames citopatológicos foram normais. Vale resaltar o valor preditivo negativo da captura híbrida que atingiu 99,8% em pacientes com lesões de alto grau. Estes dados indicam a necessidade de serem introduzidos exames como a inspeção visual com ácido acético e lugol e a captura híbrida para o HPV para aumentarmos a sensibilidade dos programas de rastreamento.

Palavras-chaves: Rastreamento do Câncer cervical, Infecção pelo HPV, exame citopatológico, inspeção visual e Captura Híbrida.para o HPV.

Abstract

Cervical cancer is the second most frequent malignancy among women worldwide (400.000) and the most prevalent among women of developing countries. Globally, these countries account for 85% of all cases of cervical cancer. Brazil had an incidence of 30.3/100,000 women with cervical cancer in 1999. Objectives: verify the sensitivity of different cervical cancer screening methods (pap smear, hybrid capture and visual inspection with iodine solution and 5% acetic acid). Materials and Methods: In this cross-sectional cohort study were involved 2,183 women between 24 and 65 years old. Hybrid Capture II and Pap smear and visual inspection with 5% acetic acid and iodine solution were done. Patients with abnormal HPV DNA hybridization, Pap smear and/or visual inspection results were referred to colposcopy. In patients with abnormal colposcopic findings, directed biopsy was taken. Results: 2,183 smears, hybrid capture and visual inspection with iodine solution and 5% acetic acid were performed and obtained for evaluation; the average age was 44.06 ± 9.47 years. The mean age of the first sexual intercourse was 19.48 ± 4.35 years. The mean number of sexual partners was 2.72 ± 4.38 . The HPV hybridization, in a group of high grade lesion had a sensitivity was 86.7% (95% CI 68.4%-95.6%), specificity 90.8% (95% CI 89.4%-91.9%), positive predictive value (PPV) 11.6% (95% CI 7.8%-16.6%), predictive value negative 99.8 (95% CI 99.4%-99.9%), $p < 0.001$, this result are better than we analyse all patients in the same way, the sensitivity was 51,1% (95% CI 42.7%-61.4%), specificity 92.1% (95% CI 90.8%-93.2%), positive predictive value (PPV) 27.1% (95% CI 21.5%-33.5%), predictive value negative 97.1 (95% CI 96.3%-97.8%), $p < 0.001$. In our study we found a high rate of abnormal visual

inspection, mainly with iodine solution, 24.5% vs. 12.5%. The sensitivity and specificity was much better when we isolate the group with high grade lesion in the biopsy, for these patients the visual inspection had sensitivity of 90%, specificity of 75.5%, NPV 99.8%. In the entire group (2.183 patients) the results were worst, the sensitivity was 88.9 (81.4-93.7), specificity, 18.8 (11.2 - 29.4), NPV 53.6 (34.2 - 72).

When we analyze just the negative pap smear patients that have done biopsy due to other abnormal screening tests, we notice that a great number of patients with disease diagnosed by biopsy were overseen in pap smear, among 2051 (94%) with “normal” pap smear results in 148 a biopsy was performed, in 64 the histologic finding were normal, but in 84 we found HPV infection or CIN I, CIN II or III. Conclusions: The pap smear isn’t a good screening test, in our study we had 84 cases that the pap smear was normal and we detected alterations in the biopsy. The auxiliary methods could be very useful to improve the pap smear sensitivity in cervical cancer screening programs. Just the pap smear isn’t enough to detect premalignant cervical lesions.

Key words: cervical cancer screening, HPV infection, hybrid capture, visual inspection and pap smear

Introdução

O Câncer cervical é a segunda neoplasia maligna mais freqüente entre as mulheres nos países em desenvolvimento. Globalmente, os países em desenvolvimento são responsáveis por 85% dos casos de câncer cervical (1, 2). No Brasil a incidência do câncer cervical é de cerca de 30,3 casos para cada 100.000 mulheres e aproximadamente 6.900 morreram em decorrência deste câncer em 1999 (3). Para Naud e colegas (4), o rastreamento do câncer cervical deve ser uma prioridade de saúde pública.

O rastreamento do câncer cervical com o exame citopatológico do colo do útero é realizado em muitos países. Os resultados da utilização do exame citopatológico foram avaliados recentemente, levando em consideração a incidência do câncer cervical em 17 países (5, 6). Uma redução de mais do que 25% foi detectada em 11 países, contrastando com a ausência de redução nas regiões onde não existiam programas de rastreamento (5-7).

O exame citopatológico do colo do útero é o método mais utilizado mundialmente para o rastreamento do câncer de colo do útero, pois é um exame facilmente coletável, de manejo simples e extremamente barato. Apesar destes benefícios, o exame citopatológico do colo do útero não detecta 100% dos casos clínicos significantes e taxas de falso-negativos de 20-50% são reportadas (8).

Programas de rastreamento baseados apenas no exame citopatológico do colo do útero podem conferir uma falsa idéia de proteção para as pacientes com resultados “normais” (9). Muitos estudos têm reportado casos de câncer invasor

depois de exame citopatológico normal (6, 9, 10). É importante ressaltar que, apesar dos resultados falso-negativos, nos países que implementaram programas regulares de rastreamento do câncer de colo do útero com citologia se obteve resultados satisfatórios.

Um teste de rastreamento deve ser altamente sensível, mesmo que esta sensibilidade seja conseguida com alguma perda de especificidade. Este esforço para melhorar a sensibilidade (diminuição dos falso-negativos) e a manutenção da especificidade é a motivação primária para o desenvolvimento de novas tecnologias para a detecção do câncer cervical e de suas lesões precursoras. Broders e cols. (1999) mostraram que pouco mais da metade de todos os exames falso-negativos são devidos a erros de amostragem, e os demais, a problemas na preparação e interpretação das lâminas.

Inúmeros métodos alternativos tem sido sugerido. A inspeção visual do colo do útero com ácido acético, com o objetivo de diagnosticar câncer infiltrativo em estágios menos avançados e diminuir a freqüência de exames necessários sem perda de sensibilidade e conseqüente aumento do risco para as pacientes, têm sido proposto por vários autores (12). A inspeção visual do colo do útero com lugol e ácido acético a 5%, colposcopia, captura híbrida para o HPV e PCR são candidatos para serem associados ao exame citopatológico em diferentes programas e condições de rastreamento do câncer de colo do útero, podendo reduzir morbidade e inclusive a mortalidade por câncer de colo do útero.

A maioria dos dados derivada de estudos clínicos e epidemiológicos suporta o proeminente papel do papiloma vírus humano (HPV) na carcinogênese do câncer

cervical e sugere a importância em detectar a infecção pelo HPV. Acredita-se que o câncer cervical é uma consequência tardia da infecção sexualmente adquirida pelo HPV. Pode-se afirmar que apenas em um pequeno número de mulheres infectadas pelo HPV a infecção progride para lesão assintomática de alto grau e, ultimamente para câncer invasor. Estima-se que 40% das lesões de alto grau não tratadas evoluirão para câncer invasor em uma média de 10 anos (13). A Captura Híbrida para o HPV é um dos métodos avaliáveis para identificar a infecção pelo HPV. Acredita-se que apesar de ser de pouco valor para rastreamento geral de populações jovens ela possa ter um valor significativo em populações mais velhas, nas quais um resultado positivo está fortemente associado com doença. Este exame tem alta sensibilidade sua especificidade pode ser potencialmente adequada, devendo ser analisado adequadamente (7).

O objetivo deste estudo foi verificar a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo de diferentes métodos de rastreamento do câncer de colo do útero (exame citopatológico, captura híbrida II e inspeção visual com ácido acético a 5% e com lugol).

Material e métodos

Desenho do estudo

Estudo transversal, prospectivo.

Pacientes

Este estudo foi realizado no Departamento de Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rio Grande do Sul, Brasil. O tamanho da amostra foi calculado com um poder de 80%, com uma estimativa de erro $\beta < 20\%$ e erro $\alpha < 0,05$. Um total de 2183 mulheres assintomáticas foram incluídas no estudo. Pacientes foram excluídas se a idade fosse menor do que 25 anos ou maior do 65 anos, não tivessem iniciado suas vidas sexuais, tivessem o diagnóstico ou tratado lesões cervicais por HPV nos últimos dois anos, ou apresentassem qualquer tipo de imunossupressão tal como HIV, ou tivessem procurado atendimento para tratamento de uma DST.

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Protocolo de estudo

As pacientes receberam informações detalhadas sobre os procedimentos; consentimento verbal e escrito foi obtido. Depois de responderem a um questionário sobre fatores de risco, as pacientes foram examinadas em posição de litotomia. Um espécuro vaginal foi utilizado para visualização do colo do útero. Material para exame citopatológico do colo do útero e captura híbrida para o HPV foi coletado da zona de transformação e da endocérvice utilizando uma escova cervical estéril. A captura híbrida II foi processada de acordo com a rotina do fabricante (HC-II/Digene Corp, MD, USA) no laboratório da Digene, em São Paulo, Brasil. Amostras foram testadas para tipos de HPV com potencial oncogênico e o resultado foi considerado

positivo se um resultado maior do que 1 pg/ml fosse encontrado para os seguintes tipos de HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 ou 56.

Amostras para o exame citopatológico do colo do útero foram obtidas utilizando uma escova cervical (*cytobrusch*) e espátula de *Ayre*. Todo o material foi analisado no Laboratório de Citologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os resultados foram apresentados utilizando o sistema de Bethesda (1991). Lesão intraepitelial de baixo grau (NIC I) ou infecção pelo HPV, lesão intraepitelial de alto grau (NIC II ou NIC III), ASCUS, AGUS e carcinoma. Todas as lâminas com estas alterações serão consideradas positivas. Lâminas descritas como negativas para células malignas, sem infecção pelo HPV, foram consideradas negativas. Uma nova coleta de material para citologia foi realizada quando o material não foi considerado adequado por não haver representatividade da junção escamo-colunar.

Depois da coleta da captura híbrida e do exame citopatológico a paciente foi orientada a retornar em 30 dias para a realização da inspeção visual e resultados dos exames realizados na primeira consulta (exame citopatológico e captura híbrida). A inspeção visual a olho nu com ácido acético a 5% e com solução de lugol (teste de Schiller: iodo metalóide 2 g, iodeto de potássio 4 g e água destilada 100 ml) foi realizada. Primeiramente instilou-se ácido acético 5% no colo uterino e, após 40 seg a 1 min, este foi iluminado com uma lâmpada incandescente de 100 w. Qualquer área corada de branco foi considerada “inspeção com ácido acético positiva”, exceto se a área corada de branco fosse o epitélio glandular. Após, instilou-se lugol; áreas que não ficaram marrom escuro foram classificadas como “inspeção com lugol positiva”. Alterações em ectopia endocervical não foram consideradas positivas.

Assim, inspeção positiva foi a inspeção alterada com ácido acético e/ou com lugol. Os resultados da inspeção visual foram registrados como normal ou alterada (tabela 1).

Pacientes com qualquer exame alterado (captura híbrida para HPV, exame citopatológico do colo do útero ou inspeção visual alterada) foram referidas para realizar exame colposcópico. A classificação da IFCPC (*International Federative for Cervical Pathology and Colposcopy*) definida em Roma (1990) foi utilizada. Nas pacientes com achados colposcópicos anormais, uma biópsia dirigida foi realizada. Todas as biópsias foram analisadas no Laboratório de Patologia do HCPA.

O padrão-ouro foi avaliado da seguinte forma: alterado se infecção pelo HPV, NIC I, II, III ou carcinoma invasor na biópsia; normal se testes de rastreamento normais, se exames de rastreamento alterados mas colposcopia normal ou exames de rastreamento e colposcopia alterados, mas biópsia normal.

Análise estatística

Todos os dados foram processados e analisados com a ajuda dos programas EPI-Info v. 6.04C, SPSS para Windows v. 8.0 e PEPI v. 3.0. Dados foram considerados como significativos se $p < 0.05$.

Resultados

A média de idade das 2183 mulheres foi $44,06 \pm 9,47$ anos, 83,2 % eram brancas, 12,2 % pretas e 4,6 % mistas. A paridade média foi $2,99 \pm 2,13$ e 23,7%

eram tabagistas. As pacientes também foram estratificadas de acordo com fatores de risco conhecidos ou suspeitos de câncer de colo do útero. A idade média da primeira relação sexual foi $19,48 \pm 4,35$ anos. O número médio de parceiros sexuais foi $2,72 \pm 4,38$ e a mediana foi 1. Das 2183 pacientes 23,7% eram fumantes (média de 13,6 cigarros/dia, por uma média de 20,44 anos) e 20% eram ex-fumantes. Algum método contraceptivo foi usado por 80,1% das pacientes e um adicional de 23,4 % tinham ligadura tubária prévia.

Quando questionadas sobre DSTs prévias, a resposta foi: sífilis 3%, gonorréia 2,5%, herpes genital 2,3% e 6,7% tinha história de infecção por algum tipo de HPV no passado.

No total, 2.183 exames citopatológicos, capturas híbridas e inspeções visuais com ácido acético a 5% e solução de lugol foram realizadas e obtidas para avaliação. Alterações nos exames colposcópicos foram encontrados em 27,8% das pacientes que tiveram alguma indicação para este exame. A tabela 2 mostra a proporção de casos positivos identificados por cada teste de rastreamento individualmente. A tabela 3 sumariza os resultados dos três testes de rastreamento e a eficiência de cada teste de rastreamento é demonstrada na tabela 4.

A inspeção visual teve sensibilidade e especificidade melhores quando analisamos os dados para pacientes com lesões de alto grau. Neste grupo a inspeção visual teve sensibilidade de 90%, especificidade de 75,5% e valor preditivo negativo 99,8%, $p = 0,474019$ (Tabela 5).

A captura híbrida, quando comparada ao padrão-ouro no grupo de 2183 pacientes, teve uma sensibilidade de 52,1% (IC 95% 42,7%-61,4%) , especificidade

92,1% (IC 95% 90,8%-93,2%), valor preditivo positivo 27,1% (IC 95% 21,5%-33,5%) e valor preditivo negativo 97,1% (IC 95% 96,3%-97,8%), $p < 0.001$ (Tabela 4). No grupo de pacientes com lesões de alto grau a captura híbrida II teve sensibilidade de 86,7% (IC 95% 68,4%-95,6%), especificidade 90,8% (IC 95% 89,4%-91,9%), valor preditivo positivo 11,6% (IC 95% 7,8%-16,6%) e valor preditivo negativo 99,8% (IC 95% 99,4%-99,9%), $p < 0.001$. (tabela 5).

Foi analisado o risco relativo (RR) de uma captura positiva para o desenvolvimento de uma lesão de alto grau, estratificando a idade da paciente em 2 grupos, com um corte aos 35 anos, idade considerada como início de um risco maior. O RR foi calculado para os dois grupos com seus intervalos de confiança 95%. O RR para o grupo com mais de 35 anos foi 66,28 (19,75 - 222,42) e no grupo com menos de 35 anos o RR foi a metade, 33,56 (4,26 - 264,35) $p = 0,0001$.

Os resultados do exame citopatológico de colo do útero foram analisados em 2 grupos, na tabela 4 foi comparado com o padrão-ouro e na tabela 5 foi feita uma comparação no grupo com lesões de alto grau (NIC I, NIC II, NIC III ou Carcinoma Invasor).

Quando analisamos apenas as pacientes que tinham exames citopatológicos normais, mas que foram submetidas a uma biópsia do colo do útero devido a alguma alteração na captura híbrida ou na inspeção visual, um grande número de pacientes com alterações cervicais (doença cervical) que não foram diagnosticadas pelo exame citopatológico do colo do útero. Foram realizadas 197 biópsias, destas, 148 foram indicadas em pacientes com exames citopatológicos normais. Foram encontradas alterações em 117 biópsias (infecção pelo HPV, NIC I, NIC II, ou NIC

III) de um total de 197. Dentre as 148 pacientes com exame citopatológico normal e que realizaram uma biópsia, em 84 casos foram encontradas alterações. (tabela 6). Entre as pacientes com lesões de alto grau (n=30/2183), o exame citopatológico deixou de diagnosticar 1/3 destas alterações.

A adição de um segundo ou terceiro exame auxiliar ao exame citopatológico foi testada: analisamos a combinação do exame citopatológico à inspeção visual e a captura híbrida II para o diagnóstico de qualquer alteração (padrão-ouro) e para o diagnóstico de lesão de alto grau, isoladamente, e também analisamos a combinação dos três métodos para o rastreamento de lesões cervicais. Foi calculado a sensibilidade, especificidade, VPN com seus intervalos de confiança 95%, e a significância estatística. (tabela 7).

Discussão

Embora o rastreamento do câncer de colo do útero, com o exame citopatológico, seja uma das intervenções de prevenção mais efetivas que um clínico possa oferecer às suas pacientes, a acurácia deste tradicional exame é motivo de discussão. Controvérsias sobre a frequência do rastreamento, e também o advento de novas técnicas tem gerado questionamentos sobre o que devemos utilizar nos dias de hoje.(Sawaya, 2001).

O objetivo do rastreamento é diminuir a mortalidade desta doença. No Brasil e em outros países em desenvolvimento esta doença continua sendo um importante problema de saúde pública (INCA, 1999, Naud 2001). Medidas públicas devem ser adotadas urgentemente para aliviar esta situação calamitosa.

De acordo com Naud (2000) e Rivoire e cols. (1991), as taxas de exames falso-negativos estão em torno de 20 - 50%; em nosso estudo o alto número de pacientes com exames citopatológicos normais, mas com alterações na captura híbrida, inspeção visual ou biópsia, deixa claro que é necessário a introdução de novos exames de rastreamento para melhorar a sensibilidade do exame citopatológico do colo do útero. Em nossas pacientes o exame citopatológico do colo do útero deixou de detectar alterações em 84 pacientes de 117 que tiveram biópsias com alterações. Este problema torna-se mais grave quando analisamos as pacientes com lesões de alto grau, que o exame citopatológico deixou de detectar qualquer alteração em 1/3 destas pacientes, nestes casos, a utilização de métodos acessórios ao exame citopatológico, permitiram o diagnóstico.

Cuzick e cols. (1994) referem que apesar do exame citopatológico ter tido sucesso na redução da mortalidade do câncer de colo do útero a utilização da captura híbrida para o HPV é mais sensível do que o exame citopatológico para a detecção de alterações cervical. Em nosso estudo ressaltamos o valor preditivo negativo da captura híbrida, que atingiu 99,8% (IC 95% 99,4%-99,9%) quando analisamos as pacientes com lesões de alto grau e 97,1 % (IC 95% 96,3%-97,8%) na análise de todas as 2183 pacientes. A especificidade do exame praticamente não mudou nestes grupos, no grupo com lesão de alto grau a especificidade foi 90,8% (IC 89,4%- 91,9%) e no grupo inteiro foi 92,1% (IC 90,8%- 93,2%) em todo o grupo de pacientes, já a sensibilidade teve uma melhora significativa neste grupo de pacientes com lesões de alto grau, passando de 52,1% (IC 95% 42,7%-61,4%) para 86,7% (IC 95% 68,4%-95,6%) estes resultados são extremamente válidos para um exame de rastreamento, principalmente em países com altas incidências de lesões

de alto grau, que devem ser diagnosticadas sem falhas. O resultado negativo da captura híbrida praticamente afasta uma lesão de alto grau ($p < 0,001$). Também é importante ressaltar que a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo negativo deste teste melhoram em pacientes com lesões de alto grau. Especificidade 90,8% (IC 89,4%- 91,9%), VPN 99,8% (IC 95% 99,4%-99,9%) $p < 0,001$, resultados que confirmam a importância que a captura híbrida pode ter para programas de rastreamento.

Schiffman e cols. (2000) estudaram 8.500 mulheres na Costa Rica. 12,3 % das pacientes tiveram alterações na captura híbrida (*cut off* de 1,0 pg/ml para considerar um resultado como positivo) e 6,9% no exame citopatológico do colo do útero, sendo referenciadas para colposcopia. Pacientes com lesões de alto grau ou câncer invasor tiveram positividade de 90-100% para o HPV. A captura híbrida para o HPV teve uma sensibilidade de 88,4% e especificidade de 89%. O exame citopatológico correspondente teve uma sensibilidade de 77,7% e especificidade de 94,2%. Para Schiffman o teste para identificar a infecção pelo HPV foi mais sensível mas menos específico.

Ressaltamos também o maior risco relativo de ter uma lesão após uma captura híbrida positiva após os 35 anos pode ser um indicativo de que a persistência da positividade da captura seja um indício forte para o desenvolvimento de lesão intraepitelial de alto grau.

Em relação a inspeção visual com ácido acético e com lugol (teste de Schiller), que raramente tem sido utilizado como um método de rastreamento de lesões cervicais, encontramos, em nosso estudo, uma alta taxa de inspeções

alteradas, principalmente com a solução de lugol, 24,5% vs. 12,5%. Isto poderia aumentar o número de colposcopias desnecessárias, mas provavelmente não é um grande problema, já que é um exame barato e difundido em nosso país.

A inspeção visual apenas com o ácido acético poderia melhorar a especificidade da inspeção visual. Megevand (1996) avaliou 2.426 mulheres com inspeção visual e exame citopatológico do colo do útero coletados na mesma consulta. Se algum destes exames fosse alterado a paciente era referida para uma colposcopia. Quando a inspeção visual foi comparada com o exame citopatológico a sensibilidade foi 19%, especificidade 99%, e a concordância 89%. Comparada com a histologia a sensibilidade foi 19%, especificidade 54%, concordância 24%. Quando o exame citopatológico foi comparado com a histologia, ele teve uma sensibilidade de 99%, especificidade de 24%, e concordância de 88%. O uso da inspeção visual seria uma alternativa ao exame citopatológico do colo do útero. Para Slawson e cols. (1992), que utilizou a inspeção visual com ácido acético em 2.827 mulheres e comparou os resultados com o exame citopatológico do colo do útero e colposcopia, a inspeção visual teve uma sensibilidade de 34%, especificidade de 99% e concordância de 95%. A sensibilidade do exame citopatológico foi 76%, especificidade 98% e concordância 97%.

Em nosso estudo a sensibilidade e a especificidade da inspeção visual foi melhor quando isolamos as pacientes em baixo e alto grau, de acordo com o resultado da biópsia. No grupo com lesão de alto grau, a inspeção visual teve uma sensibilidade de 90%, especificidade de 75,5% e valor preditivo negativo 99,8%; estes números são semelhantes aos encontrados no estudo de Slawson, no grupo

inteiro os resultados foram piores e a sensibilidade foi 88,9% (81,4 - 93,7), especificidade 18,8 (11,2 - 29,4), e valor preditivo negativo 53,6 (34,2 - 72).

Cecchini e cols. (1993) avaliaram o uso do exame citopatológico e da inspeção visual com o ácido acético para o rastreamento de 2.105 mulheres, combinando colposcopia e biópsia como padrão-ouro. A sensibilidade da inspeção visual foi 88%, a especificidade 30% e concordância 31%, enquanto a sensibilidade do exame citopatológico foi 63%, especificidade 30% e concordância 96%. Para estes autores a inspeção visual pode ser recomendada, porque, apesar de ter uma baixa especificidade ela aumenta a taxa de detecção de NIC II e NIC III com baixos custos.

O exame citopatológico é utilizado em todo o mundo para o rastreamento de lesões cervicais, principalmente por ser de fácil coleta, de fácil manejo e ser um exame barato; apesar disto, este método não detecta 100% dos casos clinicamente significativos e muitos estudos tem reportado casos de doença invasiva depois de um exame citopatológico normal. Mitchell e Gilles (1996) estimaram um índice de 2,54 casos de câncer para cada 100.000-mulheres que tinham um exame negativo nos últimos três anos. Semelhante a esses autores, em nossa série de 2183 pacientes, deixaríamos de diagnosticar um número expressivo de alterações em pacientes com exames citopatológicos, mas com alterações na captura híbrida ou na inspeção visual. Em 84 pacientes com alterações na biópsia o exame citopatológico não detectou alterações. Ficou demonstrado em nossa análise a importância da adição de um segundo ou terceiro exame ao exame citopatológico do colo do útero como forma de melhorar a acurácia dos programas de rastreamento.

Conclusões

Em conclusão, o uso de métodos auxiliares é essencial para melhorar os programas de rastreamento do câncer cervical. Apenas o exame citopatológico não é suficiente para detectar um número significativo das lesões cervicais pré-malignas. Nós recomendamos que, para melhora do rastreamento de lesões cervicais em países em desenvolvimento, como o Brasil, pelo menos um método auxiliar associado seja introduzido para melhorar a sensibilidade dos programas de rastreamento. Tanto a inspeção visual como a captura híbrida para o HPV poderiam ser extremamente valiosas associadas ao citopatológico.

Referências

1. Bosch FX, De Sanjose S, Castellsague X. e cols. Geographical and social patterns of cervical cancer incidence. In: Franco E, Monsonego J. (eds.). *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Blackwell Science, Oxford, 1997; 23-33.
2. Villa LL, Franco EL. Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:332-40.
3. BRASIL. Ministério da Saúde, INCA/Pro-Onco. Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional. 1999.
4. Naud P., Matos JC e cols. Cervical cancer screening in Porto Alegre, Brazil - alternative methods for detecting cancer precursors in a developing country. *Journal Of Lower Genital Tract Disease* 2001; 5:24-28.
5. Stafil A; Wilbanks GD. An International Terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 1991; 2:313-4.
6. Franco E, Syrjänen K, de Wolff C, Patnick J, Ferenczy A, McGoogan E, Bosch X, Singer A, Munoz N, Meheus A, Monsonego J. New developments in cervical cancer screening and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1996; 5:853-6.
7. Spitzer M. Cervical screening adjuncts: Recent advances. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:544-56.
8. Rivoire W. Carcinoma de Colo do Útero. In *Rotinas em Ginecologia/ Fernando Freitas e cols* . 4a ed Porto Alegre: Artemed Editora 2001.
9. Miller AB, Nazeer S, Fonn S, Brandup-Lukanow A, Rehman R, Cronje H, Sankaranarayanan R, Koroltchouk V, Syrjänen K, Singer A, Onsrud M. Report on Consensus Conference on Cervical Cancer Screening and Management. *Int J Cancer*. In Press 2000.
10. Syrjänen K, Syrjänen S. Papillomavirus Infections in Human Pathology. J. Wiley & Sons, New York, 2000; pp. 1-650. *Brazilian Health Ministry - Oficial Table of Prices for Medical Procedures - 2000*.
11. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 1932; 99: 1670-4.
12. Stjernsward J. Plotting a new course for cervical cancer screening in developing countries. World Health Forum 1987; 8:42-52. 5-A WHO meeting. Control of cancer of the cervix uteri. *Bull World Health Organ* 1986; 64:607-618.
13. Sawaya G, Brown AD, Washington A E, Garbe A. Current Approaches to Cervical-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2001; 344:21, 1603-07.
14. Syrjänen KJ. Quality assurance in the cytopathology laboratories of the Finnish Cancer Society. In: Compendium on Quality Assurance, Proficiency Testing and Workload Limitations in Clinical Cytology. (eds.) George L. Wied, Catherine M.

Keebler, Dorothy L. Rosenthal, Ulrich Schenck, Theresa M. Somrak, G. Peeter Vooijs. *Tutorials of Cytology*, Chicago, Illinois, USA. 1995; 134-42.

15. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262:931-934.

16. Naud, P. Bozzetti, M.C.; Prolla, J.C. e cols. Screening in Cervical Cancer Prevention in Porto Alegre, Brazil: The Experience of a Programme in a Developing Country. In: Franco E, Monsonogo J. (eds.). *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Blackwell Science, Oxford, 1997; 250-62.

17. Gustafsson L, Ponten J Bergström R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997; 71:159-65.

19. Cronjé HS, Cooreman BF. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001; 72:151-57.

20. Sehgal A, Singh V, Bhambhani S e cols. Screening for cervical cancer by direct inspection. *The Lancet* 1991; 338:282-3

23. Singh V, Sehgal A, Luthra UK. Screening for cervical cancer by direct inspection. *BMJ* 1992; 304:534-536

24. Wesley R, Sankaranarayanan R, Mathew B e cols. Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. *BR J Cancer* 1997; 75: 436-40.

25. Megevand E, Denny L, Dehaeck K e cols. Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. *Obstetrics & Gynecology* 1996; 88: 383-6.

26. Slawson DC, Bennet JH, Herman JM. Are Papanicolaou smears enough? Acetic acid washes of the cervix as a adjunctive therapy: a HARNET study. *J Fam Pract* 1992; 35: 271-7.

27. Cecchini S, Bonardi R, Mazzotta A e cols. Testing cervicography and cervicoscopy as screening tests for cervical cancer. *Tumori* 1993; 79: 22-5.

28. Mitchell HS, Giles G. Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology. *Med J Aust* 1996; 164:270-3.

29. Buntinx F, Browsers M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears. *BMJ* 1996; 313: 1285-90.

30. Hutchison ML, Isenstein LM, Goodman A e cols. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep processor. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 215-19.

31. Cuzick J: Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *JAMA* 2000; 283:108.

32. Cuzick et.al Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as predictor of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *British Journal of Cancer* 1994; 69:167-171.

33. Schiffman M, Herrero R., Hildesheim A, Sherman MS, Bratti M, Wacholder S, e cols. HPV DNA testing in cervical cancer screening results from women in a high-risk province in Costa Rica. *JAMA* 2000; 283: 87-93.
34. Naud P, Lorincz A, Dores G, Matos JC, Hammes LS, e cols. Evaluation of Different Methods of cervical Cancer Screening and Proposition of a New Screening Methods for the Diagnosis and Control. 4th *International Multidisciplinary Congress. EUROGIN* 2000, Paris.

Tabela 1. Critérios para classificar cada teste como positivo¹

Teste de Rastreamento	Critério para um teste positivo
Captura Híbrida	HPV subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 ou 56
Exame citopatológico	Infecção pelo HPV, NIC I, II and III, ASCUS, AGUS e carcinoma microinvasor ou invasor
Inspeção Visual	Presença de área acetobranca ou zona iodonegativa

¹ NIC-neoplasia intraepitelial cervical; ASCUS- Alteração em células escamosas de significado indeterminado; AGUS- Alteração em células glandulares de significado indeterminado; LSIL (NIC I) - Lesão intraepitelial de baixo; HSIL (NIC II-III) - lesão intraepitelial de alto grau;

Tabela 2 - Resultado de cada teste de rastreamento (n = 2.183)

Teste de Rastreamento	Resultado	Número	%
Exame citopatológico	Negativo	2.051	94
Exame citopatológico	Anormal	132	6,0
	ASCUS	100	4,6
	HPV ou NIC I	14	0,6
	NIC II ou III	12	0,5
	Câncer invasor	3	0,1
	AGUS	3	0,1
	Captura Híbrida	Normal	1.958
Alterada		225	10,3
Inspeção Visual Ácido acético	Normal	1.910	87,5
	Alterada	273	12,5
Solução de lugol	Normal	1.648	75,5
	Alterada	535	24,5

Tabela 3 – Desempenho dos diferentes testes de rastreamento entre as pacientes com biópsia (n=197)

	Exame citopatológico	Captura híbrida	Inspeção visual
Sensibilidade (IC 95%)	28,2 (20,5 - 37,4)	52,1 (42,7 - 61,4)	88,9 (81,4-93,7)
Especificidade (IC 95%)	80 (69,3 - 87,8)	68,8 (57,3 - 78,4)	18,8 (11,2 - 29,4)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	67,3 (52,3 - 79,6)	70,9 (60 - 80)	61,5 (53,7 - 68,8)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	43,2 (35,2 - 51,6)	49,5 (40 – 59,1)	53,6 (34,2- 72)
Significância estatística	0,1918	0,0035	0,1329

Tabela 4 - Desempenho dos diferentes testes de rastreamento de lesões precursoras e câncer de colo uterino em relação ao padrão-ouro^a

	exame citopatológico	Captura híbrida	Inspeção visual
Sensibilidade (IC 95%)	28.2 (20.5 - 37.4)	52.1 (42.7 - 61.4)	88.9 (81.4 - 93.7)
Especificidade (IC 95%)	95.2 (94.2 - 96.1)	92.1 (90.8 - 93.2)	78.2 (76.4 - 80)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	25 (18.1 - 33.4)	27.1 (21.5 - 33.5)	18.8 (15.7 - 22.3)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	95.9 (94.9 - 96.7)	97.1 (96.3 - 97.8)	99.2 (98.6 - 99.6)
Significância estatística	< 0.001	< 0.001	< 0.001

^apadrão-ouro: alterado se infecção pelo HPV, NIC I,II e NIC III ou carcinoma invasor; normal se testes de rastreamento normais, se exames de rastreamento alterados mas colposcopia normal ou exames de rastreamento e colposcopia alterados mas biópsia normal.

Tabela 5 - Desempenho dos diferentes testes de rastreamento de lesões precursoras e câncer de colo uterino para o diagnóstico de lesões de alto grau.

	exame citopatológico	Captura híbrida	Inspeção visual
Sensibilidade (IC 95%)	66,7%(47,1-82,1)	86,7 (68,4 -95,64)	90,0 (72,3- 97,4)
Especificidade (IC 95%)	94,8%(93,8 - 95,7)	90,8 (89,4 -91,91)	75,5(73,6- 77,3)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	15,2%(9,7-22,7)	11,6 (7,8 -16,6)	4,9%(3,3 – 7,1)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	99,5%(99,1-99,8)	99,8 (99,4 - 99,9)	99,8(99,4–100,0)
Significância estatística	< 0.001	< 0,001	< 0,001

Tabela 6- Comparação exame citopatológico v s. biópsia (n=197)

Exame citopatológico	Biópsia	
	Alterada	Normal
Alterado	33	16
Normal	84	64

Sensibilidade 28% (IC 95% 20,5%-37,4%); especificidade 80% (IC 95% 69.3%-87,8%); valor preditivo positivo (IC 95% 52,3%-79,6%); valor preditivo negativo (IC 95% 35,2-51,6%); p=0,191.

Tabela 7- Análise da associação da inspeção visual, captura híbrida II, ou das duas, ao exame citopatológico para o diagnóstico de lesões cervicais.

	<u>Lesão de alto grau</u>			<u>Padrão-ouro</u>		
	CP+ IV	CP + CH II	CP+ IV + CH II	CP+ IV	CP + CH II	CP+ IV + CH II
Sensib.	96,7%	93,3%	100%	93,2%	59,85%	100%
(IC 95%)	(80,9 – 99,8)	(76,5 – 98,8)	(85,9 – 100)	(86,6 – 96,8)	(50,3 - 68,7)	(96,0 - 100)
Especif.	72,8%	87,1%	68,6%	75,6%	88,6%	71,5%
(IC 95%)	(70,9 – 74,7)	(85,6 – 88,5)	(66,6 – 70,6)	(73,6 – 77,4)	(87,2 - 89,9)	(69,5 - 73,4)
VPN	99,9%	99,9%	100%	99,5%	97,5%	100%
(IC 95%)	(99,6 – 100)	(99,6 – 100)	(99,7 – 100)	(99,0 – 99,8)	(96,7 - 98,1)	(99,7 – 100)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

CP: exame citopatológico do colo do útero; IV: Inspeção Visual; CH: Captura Híbrida II

CP + IV: exame citopatológico do colo do útero+Inspeção Visual

CP + CH II: exame citopatológico do colo do útero+ Captura Híbrida II

CP + IV + CH II: exame citopatológico do colo do útero + Inspeção Visual + Captura Híbrida II.

ARTIGO EM INGLÊS

Cervical cancer screening: The role of pap smear, hybrid capture and visual inspection in the diagnosis of premalignant and cervical cancer lesions

Jean Matos MD¹, Paulo Naud PhD¹, Luciano Hammes MD ¹, Attila Lorincz PhD ³,
Gerson Dores PhD⁴, Valentino Magno¹, Janete Stuczynsk¹, Edison Capp PhD ^{1,2}

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;

²Department of Gynecology and Obstetrics, Federal University of Rio Grande do Sul,
Brazil

³ Digene USA

⁴ Digene Brazil

Running title: cervical cancer screening

Correspondence and Reprints:

Jean Matos

Rua Carlos Gardel, 166/702

CEP 904750-100, Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: jcmatos@cpovo.net

Phone: +55 51 91911800

Fax: +55 51 33383820

Abstract

Cervical cancer is the second most frequent malignancy among women worldwide (400,000) and the most prevalent among women in developing countries. Globally, these countries account for 85% of all cases of cervical cancer. Brazil had an incidence of 30.3/100,000 women in 1999. Objectives: Verify the sensitivity of different cervical cancer screening methods (pap smear, hybrid capture and visual inspection with iodine solution and 5% acetic acid). Subjects and Methods: This cross-sectional cohort study included 2,183 women 24 to 65 years old. Patients underwent hybrid capture II, pap smear and visual inspection with 5% acetic acid and iodine solution. Patients with abnormal results in HPV DNA hybridization, pap smear, and/or visual inspection were referred to colposcopy. Patients with abnormal colposcopic findings underwent directed biopsy. Results: A total of 2,183 smears, hybrid capture and visual inspection with iodine solution and 5% acetic acid were performed and available for evaluation. Patients' average age was 44.06 ± 9.47 years. Mean age at the first sexual intercourse was 19.48 ± 4.35 years. Mean number of sexual partners was 2.72 ± 4.38 . For the group of patients with high degree lesions, HPV hybridization had a sensitivity of 86.7% (95% CI, 68.4%-95.6%), specificity of 90.8% (95% CI, 89.4%-91.9%), positive predictive value of 11.6% (95% CI, 7.8%-16.6%) and negative predictive value of 99.8 (95% CI, 99.4%-99.9%) ($p < 0.001$); when results for all patients were analyzed, sensitivity was 51.1% (95% CI, 42.7%-61.4%), specificity, 92.1% (95% CI, 90.8%-93.2%), positive predictive value, 27.1% (95% CI, 21.5%-33.5%) and negative predictive value negative, 97.1% (95% CI, 96.3%-97.8%) ($p < 0.001$). We found a high rate of abnormal visual inspection results, mainly with iodine

solution (24.5% v 12.5%). Sensitivity and specificity were significantly better when we isolated the results for the group of patients with high grade lesions at biopsy. For these patients visual inspection had a sensitivity of 90%, specificity of 75.5% and negative predictive value of 99.8%. For the entire group (2,183 patients) sensitivity was 88.9% (81.4%-93.7%), specificity, 18.8% (11.2% - 29.4%) and negative predictive value, 53.6% (34.2% - 72%).

When we separately analyzed patients with negative pap smears who underwent biopsy due to other abnormal screening tests, we noticed that a large number of patients for whom the disease was diagnosed by biopsy were overseen in pap smear - of 2,051 (94%) patients with "normal" pap smear results, 148 underwent biopsy; for 64 of these patients, histologic findings were normal, but we found either HPV infection or CIN I, CIN II or III in 84 patients. Conclusions: The pap smear is not a reliable screening test. We had 84 patients whose pap smear was normal, but whose biopsy showed histologic changes. Complementary methods may be very useful to improve pap smear sensitivity in cervical cancer screening programs. Pap smear alone is not enough to detect premalignant cervical lesions.

Key words: cervical cancer screening, HPV infection, hybrid capture, visual inspection, pap smear

Introduction

Cervical cancer is the second most frequent malignancy among women worldwide and the most prevalent malignancy among women in developing countries. Globally, these countries account for 85% of all cases of cervical cancer (1,2). Brazil had an incidence of 30.3/100,000 women in 1999, and approximately 6,900 women die because of cervical cancer every year (3).

According to Naud and colleagues (4), cervical cancer screening should be a public health priority. Cervical cancer screening by pap smear is conducted in many countries, and the effects on cancer incidence in 17 countries were recently analyzed (5,6). A reduction of more than 25% in the disease incidence was detected in 11 countries, in contrast to no reduction in those regions where no screening was conducted (5,6,7).

Pap smear cytology is the most widely used screening method for cervical cancer all over the world, because it is inexpensive and samples are easy to collect and to handle. Despite all these benefits, pap smears do not detect 100% of clinically significant cases – false negative rates of 20-50 % have already been reported (8). Screening programs based on pap smear alone may give a false idea of protection to patients with “normal” results (9). Many studies have reported invasive cervical cancers after a negative pap smear result (6, 9, 10). However, it is important to note that, despite concerns about false negative smears, cervical cytology has been a very successful tool in countries that have implemented regular screening programs.

A screening test should be highly sensitive, even at the expense of specificity. This drive to improve sensitivity (i.e., decrease false negative rates) while maintaining or even improving specificity is the primary motivation for the development of all the new technology for the detection of cervical cancer and precancerous lesions. Broders and colleagues (1999) showed that slightly more than half of all false negative smears are due to sampling errors, whereas the rest are due to errors in screening and interpretation. A number of alternative methods have been suggested, such as naked eye examination of the cervix, with the aim of diagnosing infiltrating cancer at a less advanced stage and limiting the number of cytological smears per lifetime (12). Naked eye examination of the cervix with iodine solution and 5 %acetic acid, colposcopy, hybrid captures, and PCR have different costs and may be used in combination with pap smears in different programs and conditions of cervical cancer screening. Such combinations may reduce morbidity and even mortality.

Most data from clinical and epidemiological studies support the preeminent role of HPV in cervical carcinogenesis and suggest the importance of detecting HPV infection. Cervical cancer is believed to be the long-delayed consequence of sexually transmitted human papillomavirus (HPV) infection. For a minority of women exposed to HPV, the infection progresses to asymptomatic high-grade preinvasive dysplastic lesions and, eventually, to invasive cancer. An estimated 40% of untreated high-grade lesions will progress to invasive cancer over an average of 10 years (13). Hybrid capture is one of the standard HPV tests available . It is of limited value as a general screening test for cervical disease in the younger population, but may have significant value in the older population, in which a positive test result is strongly correlated with disease. It is a highly sensitive test, and its specificity can potentially be titrated (7).

The aim of this study was to assess sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of different cervical cancer screening methods (pap smear, hybrid capture and visual inspection with iodine solution and 5% acetic acid).

Materials and Methods

Design

Cross-sectional cohort study.

Patients

This study was conducted at the Gynecology Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. Sample size was estimated for a statistical power of 80% and a confidence level of 0.05. We included 2,183 women without any symptoms in the study. Patients were not enrolled in the study if: a) they were younger than 25 or older than 65 years old; b) they had not started sexual activities; c) they had received a diagnosis of or treated cervical lesions in the last 2 years; d) they had any kind of immunosuppression, such as HIV; or e) they sought medical care for an STD. This study protocol was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Study protocol

Patients received detailed information about the procedures and gave verbal consent to participate in the study. After answering a questionnaire about risk factors for cervical cancer, patients were examined in the lithotomy position. A vaginal speculum was inserted for effective visualization of the cervix. Cells for HPV DNA analysis were collected from the endocervix and the transformation zone with a sterile brush. Specimens for Hybrid Capture II HPV DNA testing were processed according to the manufacturer's protocol (HC-II, Digene Corp, MD, USA) in Digene Laboratory, São Paulo, Brazil. Samples were tested for high oncogenic risk HPV types and were classified as positive if they contained HPV subtypes 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 or 56.

Samples for pap smear were obtained with cytobrush and Ayre spatula; all samples were analyzed by the same technician in the HCPA Cytology Laboratory. The results were presented using the Bethesda System (1998). Pap smear was positive when it revealed HPV infection, CIN I, CIN II, CIN III (Cervical Intraepithelial Neoplasia), ASCUS, AGUS or carcinoma.

In the second visit, the cervical surface was swabbed for 20 s with cotton wool soaked in 5% acetic acid solution. One minute later, the cervix was viewed. After 1 min, 1% iodine solution was applied on the cervix and the inspection was repeated. Visual inspection was positive if any area, except the ectropion area, was either acetowhite or iodine negative. In the analysis of data, screening tests were classified as either 'positive' or 'negative' (table 1). After hybrid capture and pap smear, the result was given to the patient. In cases of inadequate pap smear samples (without junction), material was collected again.

Patients with abnormal HPV DNA hybridization and/or abnormal pap smear results were referred to colposcopy. We used the nomenclature of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) colposcopy classification-Rome 1990. Patients with abnormal colposcopic findings underwent directed biopsy. All biopsy specimens were analyzed at the HCPA Pathology Laboratory.

The criterion standard adopted was: screening tests were normal, screening tests were positive but colposcopy was normal, or screening tests and colposcopy were abnormal but biopsy was normal.

Statistical analysis

All data were processed and analyzed with EPI-Info v. 6.04C, SPSS for Windows v. 8.0 and PEPI v. 3.0 software. Data were considered to be significant at $p < 0.05$.

Results

The average age of the 2,183 women was 44.06 ± 9.47 years; 83.2 % were white, 12.2 %, black and 4.6 %, mixed. Mean parity was 2.99 ± 2.13 , and 23.7% were smokers. Patients were also stratified according to known or suspected risk factors for cervical cancer. Mean age at first sexual intercourse was 19.48 ± 4.35 years. Mean number of sexual partners was 2.72 ± 4.38 (median = 1.0). Of all the women, 23.7% were current smokers (13.66 cigarettes smoked per day for 20.44 years) and 20.0% were previous smokers.

When asked about past STDs, the answer was yes for: syphilis 3%, gonorrhea 2.5 %, HPV infection 6.7 %, and genital herpes 2.3%. Contraception was used by 80.1% of the participants, and 23.4 % had been previously sterilized.

We performed a total of 2,183 pap smears; hybrid capture and visual inspection with iodine solution and 5% acetic acid, and all results were available for evaluation. Abnormal colposcopy results were found in 27.8% of the patients with abnormalities in any screening test. Table 2 shows the proportion of positive cases as identified by each individual screening test. Table 3 summarizes the results of the three screening tests. The diagnostic discrimination of each screening test is shown in table 4.

Visual inspection with acetic acid and iodine solution had a better sensitivity and specificity in the high-grade lesion group (biopsy result): sensitivity was 90% (95% CI, 72% -97.4%), specificity, 75% (95% CI, 73.6%-77.3%), and negative predictive value, 99.8% (95% CI, 99.3%-97.4%) (Table 5).

HPV hybridization for patients with high grade lesions had a sensitivity of 86.7% (95% CI, 68.4%-95.6%), specificity of 90.8% (95% CI, 89.4%-91.9%), positive predictable value of 11.6% (95% CI, 7.8%-16.6%) and negative predictive value of 99.8% (95% CI, 99.4%-99.9%) ($p < 0.001$) (table 5). Diagnostic discrimination for this group was better than for the entire group. Hybrid capture in comparison to the criterion standard in the entire group ($n=2183$) had a sensitivity of 52.1% (95% CI, 42.7%-61.4%), specificity of 92.1% (95% CI 90.8%-93.2%), positive predictive value of 27.1% (95% CI, 21.5%-33.5%) and negative predictive value of 97.1% (95% CI, 96.3%-97.8%) ($p < 0.001$) (table 6).

The risk ratio (RR) was calculated for two different age groups. We compared HPV status (positive or negative) and the presence of high grade lesions. RR was 66.28 (95% CI, 19.75 - 222.42) in the group of women older than 35 years, and 33.56 (95% CI, 4.26 - 264.35) for younger women ($p= 0.0001$).

The results of pap smears are shown in tables 4 and 5. Table 4 compares pap smears with the criterion standard. Table 5 shows pap smear results for the group of patients with high grade lesions.

When we separately analyzed the group of patients with a negative pap smear who underwent biopsy due to other abnormal screening tests, we noticed that a significant number of patients with disease diagnosed by biopsy were overseen at pap smears (table 6). Of the 197 biopsies performed, 148 corresponded to patients with a negative pap smear. Biopsy results were abnormal for 117 of the total 197 patients, and for 84 of the 148 patients with a negative pap smear (table 6). When we analyzed results for patients with high-grade lesions, we noted that pap smears missed 1/3 of the alterations, including a carcinoma.

We analyzed the combinations of pap smear and visual inspection, pap smear and hybrid capture II, or the three exams together, to investigate whether these combinations improved cervical lesion detection in the entire group and in the group of patients with high grade lesions. We assessed sensitivity, specificity, negative predictive value and statistical significance of these possible combinations to detect cervical lesions. (table 7).

Discussion

Although screening for cervical cancer with pap smear is one of the most effective preventive interventions that clinicians can provide to their patients, concerns about the accuracy of the traditional pap smear, controversy about the frequency of screening, and the advent of new techniques raise questions about how best to approach screening today (Sawaya, 2001).

The goal of cervical cancer screening is to decrease mortality. In Brazil (4), as in many other developing countries, this disease is still an important health problems (3). Thus, urgent public measures are imperative to alleviate this ominous situation.

According to Naud (2000) and Rivoire and colleagues (1991), false negative rates for pap smears reach 20-50% of the results. Similarly to other findings in literature, our study revealed a high number of patients with negative pap smears but with abnormalities identified at the visual inspection, hybrid capture and biopsy, which demonstrates that new screening exams should be adopted to improve sensitivity of pap smears. We performed 164 biopsies in patients with a normal pap smear, and 84 patients had alterations. When we analyzed only the results for patients with high-grade lesions, we verified that pap smears missed 1/3 of the cases, including a carcinoma. The complementary methods made the diagnosis possible.

Although cytological screening has successfully reduced mortality, Cuzick and colleagues (1994) concluded that the hybrid capture to detect HPV infection was more sensitive for existing cervical disease than cytological screening. We analyzed a similar group, also with high-grade lesions, and our results are similar: sensitivity was 86.7% (95% CI, 68.4%-95.6%), specificity, 90.8% (95% CI, 89.4%-91.9%) and

negative predictive value, 99.8% (95% CI, 99.4%-99.9%) ($p=0.001$). In the entire group ($n=2183$) specificity was practically the same: 92.1% (95% CI 90.8%-93.2%). Sensitivity was much better for the group of patients with high grade lesion than in the entire group, for which it was 52.1% (95% CI, 42.7%-61.4%). A negative result in hybrid capture practically rules out a high-grade lesion ($p < 0.001$), and this method is thus recommended as a screening test in high risk populations. These results are very useful in designing cervical cancer screening programs.

We found a higher risk ratio for the development of high grade lesions among patients older than 35 years when they had an abnormal hybrid capture result. This finding, as well as other reports in literature, suggests that HPV persistence is a critical factor in the development of cervical dysplasia, and that the hybrid capture test should be indicated for older women. A positive result may indicate real risk of developing lesions in the cervix [RR = 66.28 (95% CI, 19.75 - 222.42) v 33.56 [95% CI, 4.26 - 264.35] ($p= 0.0001$).

Schiffman and colleagues (2000) evaluated 8,554 patients in a region of Costa Rica where incidence rates of cervical dysplasia and HPV infection are high. They used conventional, liquid based cytology and hybrid capture; 12.3 % of the patients were referred to colposcopy because of abnormal hybrid capture results (cutoff point = 1.0 pg/ml), and 6.9% because of positive pap smears. HPV was detected in 90-100% of the patients with a high-grade lesion or carcinoma. Hybrid capture sensitivity was 88.4% and specificity, 89%. Sensitivity for pap smears was 77.7%, and specificity was 94.2%.

Iodine solution as a complementary method for the inspection of the cervix has rarely been used. We found a high rate of abnormal results in visual inspection: 12.5% when inspection was performed with acetic acid, and, more importantly, 24.5% when iodine solution was used. This finding may imply an increase in the number of unnecessary colposcopy exams, but this is not likely to be a problem in our country, where colposcopy is cheap and less expensive than the treatment of cervical cancer, a highly prevalent disease in Brazil.

Visual inspection with 5% acetic acid may improve the specificity of the naked-eye inspection. Megevand (25) evaluated 2,426 women by means of visual inspection with acetic acid and pap smear at the same consultation. In case of any abnormality in either exam, patients were referred to colposcopy. When visual inspection was compared to pap smear, sensitivity was 19%, specificity, 99% and concordance, 89%. When compared with histology, sensitivity was 19%, specificity, 54% and concordance, 24%. When pap smear was compared with histology, sensitivity was 99%, specificity, 24% and concordance, 88%. The authors suggested that visual inspection with acetic acid should be used as an alternative to pap smear.

Similar conclusions were drawn by Slawson and colleagues (1992), who used visual inspection with acetic acid in 2,827 women and compared results with those of pap smears. Compared with colposcopy, visual inspection had a sensitivity of 34%, specificity of 99% and concordance of 95%. The sensitivity of pap smears was 76%, specificity, 98% and concordance, 97%. In our study, sensitivity and specificity were much higher when we isolated results for the group of patients with high-grade lesion at biopsy. For these patients, visual inspection had a sensitivity of 90%, specificity of

75.5% and negative predictive value of 99.8%; these values are similar to those reported by Slawson. When we analyzed results for the entire group (2,183 patients), diagnostic discrimination of visual inspection was worse: sensitivity was 88.9% (81.4-93.7), specificity, 18.8% (11.2 - 29.4) and negative predictive value, 53.6% (34.2 - 72).

Cecchini and colleagues evaluated the use of pap smears and visual inspection with acetic acid as screening tools in 2,105 women, using the combination of colposcopy and biopsy as the criterion standard. Sensitivity of visual inspection with acetic acid was 88%, specificity, 30% and concordance, 31%, while sensitivity of pap smears was 63%, specificity, 30% and concordance, 96%. These authors suggested that visual inspection should be recommended because, despite its low specificity, it increases the detection rate of CIN 2 and CIN 3 at a low cost.

Pap smear cytology is the most widely used screening method for cervical cancer all over the world because it is inexpensive and samples are easy to collect and to handle. However, pap smears do not detect 100% of the clinically significant cases. Several studies reported the identification of invasive cervical cancer after a negative pap smear result. Mitchell and Gilles estimated an index of 2.54 cases of cancer for each 100,000 women whose pap smear was negative in the preceding 3 years. We agree with those authors, since in our study pap smears missed a significant number of patients who later were diagnosed with abnormalities in hybrid capture or visual inspection. Pap smears were negative for 84 patients who had alterations in their biopsies. The analysis of these results demonstrates that the combination of a second or third exam may be very useful in improving the accuracy of cervical screening programs .

Conclusions

The use of complementary methods is essential to improve the results of cervical cancer screening programs. The use of pap smear alone does not detect all premalignant cervical lesions. When screening programs are designed for countries like Brazil, we recommend the introduction of at least one complementary method to improve the sensitivity of screening for cervical lesions; hybrid capture and visual inspection may be two very useful options.

References

1. Bosch FX, De Sanjose S, Castellsague X, et al. Geographical and social patterns of cervical cancer incidence. In: Franco E, Monsonogo J. (eds.). *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Blackwell Science, Oxford, 1997; 23-33.
2. Villa LL, Franco EL. Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:332-40.
3. BRASIL. Ministério da Saúde, INCA/Pro-Onco. Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional. 1999.
4. Naud P., Matos JC et all . Cervical cancer screening in Porto Alegre, Brazil - alternative methods for detecting cancer precursors in a developing country. *Journal Of Lower Genital Tract Disease* 2001; 5:24-28.
5. Stafil A; Wilbanks GD. An International Terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 1991; 2:313-4.
6. Franco E, Syrjänen K, de Wolff C, Patnick J, Ferenczy A, McGoogan E, Bosch X, Singer A, Munoz N, Meheus A, Monsonogo J. New developments in cervical cancer screening and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1996; 5:853-6.
7. Spitzer M. Cervical screening adjuncts: Recent advances. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:544-56.
8. Rivoire W. Carcinoma de Colo do Útero. In *Rotinas em Ginecologia/ Fernando Freitas et al* . 4a ed Porto Alegre: Artemed Editora 2001.

9. Miller AB, Nazeer S, Fonn S, Brandup-Lukanow A, Rehman R, Cronje H, Sankaranarayanan R, Koroltchouk V, Syrjänen K, Singer A, Onsrud M. Report on Consensus Conference on Cervical Cancer Screening and Management. *Int J Cancer*. In Press 2000.
10. Syrjänen K, Syrjänen S. Papillomavirus Infections in Human Pathology. J. Wiley & Sons, New York, 2000; pp. 1-650. *Brazilian Health Ministry - Official Table of Prices for Medical Procedures - 2000*.
11. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 1932; 99: 1670-4.
12. Stjernsward J. Plotting a new course for cervical cancer screening in developing countries. *World Health Forum* 1987; 8:42-52. 5-A WHO meeting. Control of cancer of the cervix uteri. *Bull World Health Organ* 1986; 64:607-618.
13. Sawaya G, Brown AD, Washington A E, Garbe A. Current Approaches to Cervical-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2001; 344:21, 1603-07.
14. Syrjänen KJ. Quality assurance in the cytopathology laboratories of the Finnish Cancer Society. In: Compendium on Quality Assurance, Proficiency Testing and Workload Limitations in Clinical Cytology. (eds.) George L. Wied, Catherine M. Keebler, Dorothy L. Rosenthal, Ulrich Schenck, Theresa M. Somrak, G. Peeter Vooijs. *Tutorials of Cytology*, Chicago, Illinois, USA. 1995; 134-42.
18. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262:931-934.
19. Naud, P. Bozzetti, M.C.; Prolla, J.C. et al. Screening in Cervical Cancer Prevention in Porto Alegre, Brazil: The Experience of a Programme in a Developing

Country. In: Franco E, Monsonego J. (eds.). *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Blackwell Science, Oxford, 1997; 250-62.

20. Gustafsson L, Ponten J Bergström R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997; 71:159-65.

19. Cronjé HS, Cooreman BF. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001; 72:151-57.

20. Sehgal A, Singh V, Bhambhani S et al. Screening for cervical cancer by direct inspection. *The Lancet* 1991; 338:282-3

23. Singh V, Sehgal A, Luthra UK. Screening for cervical cancer by direct inspection. *BMJ* 1992; 304:534-536

24. Wesley R, Sankaranarayanan R, Mathew B et al. Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. *BR J Cancer* 1997; 75: 436-40.

25. Megevand E, Denny L, Dehaeck K et al. Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytological screening. *Obstetrics & Gynecology* 1996; 88: 383-6.

26. Slawson DC, Bennet JH, Herman JM. Are Papanicolaou smears enough? Acetic acid washes of the cervix as a adjunctive therapy: a HARNET study. *J Fam Pract* 1992; 35: 271-7.

27. Cecchini S, Bonardi R, Mazzotta A et al. Testing cervicography and cervicoscopy as screening tests for cervical cancer. *Tumori* 1993; 79: 22-5.

28. Mitchell HS, Giles G. Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology. *Med J Aust* 1996; 164:270-3.
29. Buntinx F, Browsers M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears. *BMJ* 1996; 313: 1285-90.
30. Hutchison ML, Isenstein LM, Goodman A et al. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep processor. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 215-19.
31. Cuzick J: Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *JAMA* 2000; 283:108.
32. Cuzick et al. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as predictor of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *British Journal of Cancer* 1994; 69:167-171.
33. Schiffman M, Herrero R., Hildesheim A, Sherman MS, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening results from women in a high-risk province in Costa Rica. *JAMA* 2000; 283: 87-93.
34. Naud P, Lorincz A, Dores G, Matos JC, Hammes LS, et al. Evaluation of Different Methods of cervical Cancer Screening and Proposition of a New Screening Methods for the Diagnosis and Control. *4th International Multidisciplinary Congress. EUROGIN* 2000, Paris.

Table 1

Criteria for classifying each screening test as positive¹

Screening test	Criteria for a positive test
Hybrid capture	HPV subtypes 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 or 56
pap smear	HPV infection, CIN I, II and III, ASCUS, AGUS and microinvasive or invasive carcinoma
Visual inspection	Presence of acetowhite or iodine negative area

¹CIN-cervical intraepithelial neoplasia; ASCUS- atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion; AGUS-atypical glandular cells of undetermined significance; LSIL (CIN I) - low-grade squamous intraepithelial lesions; HSIL (CINII-III) - high-grade squamous intraepithelial lesions;

Table 2 - Results of each screening tests (n = 2,183)

Screening test	Results	Number	%
pap smear	Negative	2,051	94
	Abnormal	132	6.0
	ASCUS	100	4.6
	HPV or CIN 1	14	0.6
	CIN 2 or 3	12	0.5
	Infiltrating cancer	3	0.1
	AGUS	3	0.1
Hybrid capture	Normal	1,958	89.7
	Abnormal	225	10.3
Visual inspection			
With acetic acid	Normal	1,910	87.5
	Abnormal	273	12.5

With iodine solution	Normal	1,648	75.5
	Abnormal	535	24.5

Table 3 – Diagnostic discrimination of screening tests for patients who underwent biopsy (n = 197)

	Pap smear	Hybrid capture	Visual inspection
Sensitivity (95% CI)	28.2 (20.5 - 37.4)	52.1 (42.7 - 61.4)	88.9 (81.4-93.7)
Specificity (95% CI)	80 (69.3 - 87.8)	68.8 (57.3 - 78.4)	18.8 (11.2 - 29.4)
+predictive value (95% CI)	67.3 (52.3 - 79.6)	70.9 (60 - 80)	61.5 (53.7 - 68.8)
-predictive value (95% CI)	43.2 (35.2 - 51.6)	49.5 (40 - 59.1)	53.6 (34.2- 72)
Statistical significance	0.1918	0.0035	0.1329

Table 4 – Diagnostic discrimination of screening tests (criterion standard^a) (n = 2,183)

	pap smear	Hybrid capture	Visual inspection
Sensitivity (95% CI)	28.2 (20.5 - 37.4)	52.1 (42.7 - 61.4)	88.9 (81.4 - 93.7)
Specificity (95% CI)	95.2 (94.2 - 96.1)	92.1 (90.8 - 93.2)	78.2 (76.4 - 80)
+predictive value (95% CI)	25 (18.1 - 33.4)	27.1 (21.5 - 33.5)	18.8 (15.7 - 22.3)
-predictive value (95% CI)	95.9 (94.9 - 96.7)	97.1 (96.3 - 97.8)	99.2 (98.6 - 99.6)
Statistical significance	< 0.001	< 0.001	< 0.001

^acriterion standard: abnormal if HPV infection, CIN I, II, III and infiltrating cancer; normal if screening test normal, screening test abnormal but colposcopy normal, or screening test and colposcopy abnormal but biopsy normal.

Table 5 – Diagnostic discrimination of screening tests to detect high grade lesions (CIN I, II, III or carcinoma) (n = 2,183)

	pap smear	Hybrid capture	Visual inspection
Sensitivity (95% CI)	66.7%(47.1-82.1)	86.7 (68.4 -95.64)	90.0 (72.3- 97.4)
Specificity (95% CI)	94.8%(93.8-95.7)	90.8 (89.4 -91.91)	75.5(73.6- 77.3)
+predictive value (95% CI)	15.2%(9.7-22.7)	11.6 (7.8 -16.6)	4.9%(3.3 – 7.1)
-predictive value (95% CI)	99.5%(991.1-99.8)	99.8 (99.4 - 99.9)	99.8(99.4–100.0)
Statistical significance	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Table 6- Pap smear for patients who underwent biopsy (n = 197)

pap smear	Biopsy	
	Abnormal	Normal
Abnormal	33	16
Normal	84	64

Sensitivity = 28% (95% CI 20.5%-37.4%); specificity = 80% (95% CI 69.3%-87.8%); positive predictive value (95% CI 52.3%-79.6%); negative predictive value (95% CI 35.2-51.6%); p = 0.191.

Table 7- Diagnostic discrimination of combinations of pap smear and visual inspection, of pap smear and hybrid capture II, or the three exams together to improve cervical lesion detection (n = 2,183).

	High grade lesion			Criterion standard		
	Pap + VI	Pap + HC II	Pap + VI + HC II	Pap + VI	Pap + HC II	Pap + VI + HC II
Sensitivity	96.7%	93.3%	100%	93.2%	59.85%	100%
(95% CI)	(80.9 – 99.8)	(76.5 – 98.8)	(85.9 – 100)	(86.6 – 96.8)	(50.3 - 68.7)	(96.0 - 100)
Specificity	72.8%	87.1%	68.6%	75.6%	88.6%	71.5%
(95% CI)	(70.9 – 74.7)	(85.6 – 88.5)	(66.6 – 70.6)	(73.6 – 77.4)	(87.2 - 89.9)	(69.5 - 73.4)
NPV	99.9%	99.9%	100%	99.5%	97.5%	100%
(95% CI)	(99.6 – 100)	(99.6 – 100)	(99.7 – 100)	(99.0 – 99.8)	(96.7 - 98.1)	(99.7 – 100)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Pap: pap smear; VI: visual inspection; HC II; Hybrid capture II

Pap + VI: pap smear + visual inspection

Pap + HC II: pap smear + Hybrid capture II

Pap + VI + HC: pap smear + visual inspection + Hybrid capture II

ANEXO A - CONSENTIMENTO INFORMADO

Prezada paciente,

Este projeto de pesquisa visa comparar diferentes métodos de diagnóstico de câncer de colo do útero e suas lesões precursoras. Também objetiva rastrear a infecção por um vírus chamado papiloma vírus humano, em grande parte das vezes causador do câncer de colo uterino. Os métodos utilizados são os mesmos da prática clínica do dia-a-dia e você não será submetida a nenhum tipo de exame que venha a lhe causar algum dano.

Caso você queira participar deste estudo, na primeira consulta será feita uma entrevista e será coletado o exame citopatológico do colo do útero (exame de Papanicolau), o exame para investigar a presença ou não do papiloma vírus humano e o também será realizado o exame de inspeção (que procura detectar lesões visíveis no colo uterino)

Na segunda consulta você receberá o resultado dos seus exames realizados na primeira consulta. Se qualquer destes exames estiver alterado, você terá acompanhamento para avaliação e tratamento adequados.

Todos os dados colhido a seu respeito serão mantidos em segredo pelos pesquisadores. É dada a liberdade à senhora de não participar a qualquer momento deste estudo, não havendo nenhuma alteração ou prejuízo no seu atendimento. Caso você decida participar, assine este documento e entregue ao seu médico no momento da consulta. Se você possuir alguma dúvida, sinta-se á vontade para questionar.

Sendo assim, assine abaixo afirmando que a senhora leu e compreendeu o que lhe foi exposto, aceitando participar do estudo.

Nome legível e assinatura da paciente

Nome e assinatura do investigador

Nome e assinatura do orientador

Local e data

ANEXO B -QUESTIONÁRIO E FICHA DE REGISTRO

PRIMEIRA CONSULTA ENTREVISTA, COLETA DO CP

Preenchido por: _____ DATA: ___/___/___

2) Número de prontuário _____ () inexistente // // // // Número de consulta _____
() inexistente

3) Nome da paciente: _____

Nome do marido/companheiro/parceiro mais freqüente: _____

() não possui () não informa 4) Data de nascimento: ___/___/___ (dia, mês, ano)

5) Endereço Próprio

Rua _____ número ___/___

Bairro _____, cidade _____, CEP _____ - _____, fone _____

* Endereço (1) parente (2) trabalho (3) amigo

Nome _____

Rua _____, número ___/___,

Bairro _____, cidade _____, CEP _____ - _____, fone _____

6) Estado civil: (1) solteira (2) casada (3) viúva (4) divorciada

7) Educação: (0) analfabeta (1) primeiro grau incompleto (2) primeiro grau completo (3) segundo grau incompleto (4) segundo grau completo (5) universitário incompleto (6) universitário completo

8) Ocupação: (1) dona-de-casa (2) assalariada (3) autônoma (4) aposentada
(5) estudante (6) desempregada (7) empregadora até 5 empregados (8) empregadora acima de 5 empregados

9) Raça (1) branca (2) preta (3) outra

10) Fuma? (1) sim, hoje em dia - Há quantos anos? ___ Quantos cigarros por dia? ___

(2) sim, no passado - Há quantos anos parou? ___ Por quantos anos fumou? ___ Quantos cig/dia? ___ (3) nunca

VIDA SEXUAL

11) Idade da primeira relação sexual: ___

12) Número de parceiros sexuais desde a primeira relação sexual: ___

13) Número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses: ___

14) Número de gravidezes ___ partos vaginais ___ cesarianas ___ abortos ___

15) Método contraceptivo (1) nenhum (2) ligadura tubária (3) camisinha (4) diafragma (5) DIU (6) coito interrompido (7) temperatura (8) tabelinha (9) ducha vaginal

(10) ACO - Qual? _____

(11) Outro - Qual? _____ (12) vasectomia (13) menopausa

16) Já contraiu? (1) Sífilis (2) Gonorréia (3) Condiloma-HPV (4) Herpes Genital (5) Molusco (6) Tricomoníase (7) Vaginose (8) Chlamydia (9) Mycoplasma (10) Cancro Mole (11) Linfgranuloma Venéreo (12) Donovanose (13) Nenhum

(17) Se já teve HPV, que tipo de lesão apresentava: (atenção !!! paciente com lesão ativa não pode ser incluída no trabalho)

(1) condilomatose (2) CP alterado com ASCUS, HPV ou NIC I (3) CP alterado com NIC II, III (4) carcinoma

18) Local do HPV: (1) colo (2) vagina (3) vulva --- Tratamento: (1) cauterização (2) conização (3) histerectomia (4) não realizou

19) Há quanto tempo tratou? _____ meses

20) Observações (sobre HPV): _____

SEGUNDA CONSULTA

INSPEÇÃO VISUAL E RESULTADO DO CP E CAPTURA HÍBRIDA

Ácido Acético: (1) positivo (2) negativo

Teste de Schiller: (1) positivo (2) negativo

Lugar da alteração de qualquer um destes testes: (1) cervix (2) vagina (3) outro local

CONDUTA: _____ (1) COLPOSCOPIA (2) RETORNO EM 1 ANO

() paciente com infecção encontrada no CP ou inspeção. Retorno após tratamento (1 mês) para ser efetuada nova inspeção (ESTA SEGUNDA VISITA SOMENTE SERÁ PREENCHIDA QUANDO A PACIENTE RETORNAR SEM INFECÇÃO)

DATA COLETA CP e HIBRIDIZAÇÃO __/__/__ RESULTADO CP

(1) Coleta CP com escova (0) material insuficiente / material com sangue
(2) Coleta CP com espátula normal (1) NRJEC NPCM (flora normal, flora alterada ou clue cells)

(3) Coleta CP com espátula modificada (2) RJEC NPCM (flora normal, flora alterada ou clue cells)

(4) Coleta CP com escova hibridização (3) ASCUS (atipias celulares de significado indeterminado)

(4) NRJEC (infecção pelo HPV infection ou NIC I)

* NRJEC - Não Representativo da JEC (5) RJEC (infecção pelo HPV ou NIC I) * RJEC - Representativo da JEC (6) NRJEC (NIC II ou NIC III) * NPCM - Negativo Para Células Malignas (7) RJEC (NICII ou NIC III)

* NIC - Neoplasia Intra-epitelial Cervical (8) carcinoma (9) AGUS

() NECESSITOU 2º CP-coletado com (1) (2) (3) em __/__/__ por _____ resultado (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9)

() NECESSITOU 3º CP-coletado com (1) (2) (3) em __/__/__ por _____ resultado (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9)

RESULTADO DA HIBRIDIZAÇÃO HPV (1) positivo (2) ausência HPV

Se HPV+, carga viral: 1/ _____ (marque HPV+ na consulta de colposcopia)

RESULTADO DO CP / HIBRIDIZAÇÃO

Preenchido por: _____ DATA: __/__/__

COLPOSCOPIA E/OU BIOPSIA

Preenchido por: _____ DATA: __/__/__

