

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO-INFANTIL

FRANCISCO HOLANDA JÚNIOR

**ESTUDO COMPARATIVO DA CAPTURA HÍBRIDA-HPV-DNA
POR AUTOCOLETA DOMICILIAR E COLETA MÉDICA**

Fortaleza

2005

Ficha Catalográfica

H669e Holanda Júnior, Francisco
Estudo comparativo da captura híbrida – HPV-DNA por
[Autocoleta domiciliar e coleta médica] Francisco Holanda
Júnior. – Fortaleza, 2005.
96 p.: il.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Manuelito Lima de
Almeida.
Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina.
1. Papilomavirus humano. 2. Sondas DNA- uso diagnóstico.
3. Neoplasias do colo uterino. 4. Estudo comparativo. I.
Título.

CDD 616.951

FRANCISCO HOLANDA JÚNIOR

ESTUDO COMPARATIVO DA CAPTURA HÍBRIDA-HPV-DNA POR AUTOCOLETA
DOMICILIAR E COLETA MÉDICA

Dissertação apresentada ao Departamento de Saúde Materno-
infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal
do Ceará, como requisito final para obtenção do título de
Mestre em Toco-Ginecologia.

Orientador:
Prof. Dr. Francisco Manuelito Lima de Almeida

Fortaleza

2005

Dedico este trabalho

A minha esposa, Ana Celia e a meus filhos, Samuel e Ticiania.

A todas as mulheres que sucumbiram durante a luta contra o câncer
ginecológico.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Francisco Manuelito Lima de Almeida, meus sinceros agradecimentos pela orientação, pelo incentivo, colaboração e amizade.

Ao professor Luiz Gonzaga Porto Pinheiro pela disponibilidade, paciência e colaboração.

Ao professor Gerson Botacini das Dores por ter tornado possível esta pesquisa, pela colaboração, disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

Aos amigos colaboradores da pesquisa: Francisco Lima, Maria Zélia, Túlio José, Fabio e Joseane.

A professora Escolástica Rejane Moura pelo exemplo, amizade e imprescindível colaboração.

A amiga Tânia Veras pela troca de experiências, pelo incentivo e importante colaboração.

A turma da biblioteca da UFC pela dedicação e colaboração.

RESUMO

A infecção pelo Papilomavirus humano é a principal causa do carcinoma de colo uterino. No Ceará o câncer cervical é o segundo mais freqüente entre as mulheres, quando se excetua o câncer de pele. É uma doença de fácil prevenção, haja vista que quando se dispõe de um serviço bem estruturado a mortalidade é reduzida em até 80% dos casos. O problema é que muitas mulheres não têm acesso a testes de varredura, cujos motivos estão relacionados a diversas barreiras culturais e geográficas, bem como a baixa oferta e/ou inexistência de serviços. O Ceará conta com cerca de 10.000 agentes comunitários de saúde, o que representa uma possibilidade de se levar um teste de autocoleta até estas mulheres, considerando, todavia, que este teste tivesse uma sensibilidade e especificidade aceitável e, assim, atendendo rapidamente um quantitativo significativo de mulheres que nunca fizeram o exame de prevenção ou estão em intervalo recomendado para repeti-lo. Em face ao exposto, este estudo tem por objetivo comparar a sensibilidade e especificidade da Captura Híbrida de espécime cérvico-vaginal para HPV-DNA por autocoleta domiciliar em condições reais, com a Captura Híbrida para HPV-DNA coletado por médico ginecologista em consultório e nas condições ideais. Os dados foram coletados no período de agosto a dezembro de 2002, junto a 878 mulheres de cinco cidades cearenses. Estas foram submetidas, na mesma semana, aos testes de Captura Híbrida por autocoleta, citologia, Captura Híbrida coletada pelo médico ginecologista, colposcopia e histopatológico, quando necessário. Das 878 mulheres participantes 815 foram consideradas negativas pelo padrão ouro, 54 foram consideradas positivas - baixo grau e 9 foram consideradas alto grau - carcinoma. Nos resultados das amostras para Captura Híbrida HPV-DNA da autocoleta e da coleta médica, obtiveram-se que em 546 casos, ambos os testes concordaram como negativos, em 216 casos concordaram como positivos, em 35 casos houve discordância com a coleta médica positiva e em 81 casos houve discordância com a autocoleta positiva. Os percentuais de sensibilidade encontrados da citologia, Captura Híbrida por coleta médica e Captura Híbrida autocoleta foram, respectivamente, 18,3%, 63,3% e 66,7%. Os percentuais de especificidade verificados da citologia Captura Híbrida coleta médica e Captura Híbrida autocoleta foram, respectivamente, 98,0%, 73,0% e 68,7%. Comparando-se a concordância entre ambas as coletas de Captura Híbrida, obteve-se o coeficiente de Kappa ($K=0,693$) com um erro padrão de 0,026 embora existe diferença significativa da prevalência detectada por ambos os testes, teste de McNemar ($p<0,001$). Avaliando-se as áreas da curva ROC para ambos os testes, mostrou-se coleta médica área=0,738 com coeficiente de 95% de certeza - o intervalo de confiança IC=[0,673;0,802] e autocoleta área= 0,670 com 95% de certeza - o intervalo de confiança IC=[0,597;0,742] para detecção do Papilomavirus. Concluiu-se haver boa concordância entre os resultados obtidos pela autocoleta de espécime para realização da Captura Híbrida HPV-DNA com a coleta médica.

Palavras - chave: Papilomavirus humano, Captura Híbrida, Câncer Cervical, HPV.

ABSTRACTS

Human Papillomavirus infection is the main cause of the most of cervical cancers. In Ceará this type of cancer is the second in frequency among the women, when the skin cancers are excluded. Cervical cancer is one the most preventable. Where well structured programs exist the mortality has declined, and in some cases in about 80%. The main problem is that cervical cancer screening is not fully utilized among groups of women, especially those without access or because there are no services offered or when services exist there are many other barriers, since cultural aspects to geographic barriers. In Ceará exist well structured Health communitarian agents program, which we estimate in about 10.000 agents that cover fully the necessities of population in their areas and the all Ceará territory. With this program we can carry on one screening program by self-sampling if this test were acceptable and had a good sensitivity and specificity. By these communitarian agents we could insert in screening program all women who never underwent to pap smear or other type of screening test. The main objective of this work is to determine whether testing of self-collected vaginal specimen for Human Papillomavirus has the same accuracy of sampling collected by physicians. In order to evaluate this one Cross-sectional observational study was done between August and December of 2002, 878 women from five municipalities were enrolled and the tests were done in the same week, the women started by doing self-sampling at home and after that they were undergone in physician's clinics to the others examination in following sequence cytology, hybrid capture HPV-DNA, colposcopy and when were necessary biopsy. Of 878 women that participated in this study, 815 were considered negative by the gold standard, 54 were considered positive low grade and 9 were high grade/ carcinoma. Of 878 samples to HPV-DNA, there was negative concordance to both test in 546 samples, there was positive concordance in 216 samples, there was discordance in 35 samples where the physician collect were positive and finally there was discordance in 81 samples where the self-collect were positive. The results of sensitivity to cytology, Hybrid Capture by physicians, Hybrid Capture by self-sampling were, respectively 18%, 63,3% and 66,7%. The prevalence estimated by the gold standard were 7,2% in this sample. The results of specificity to cytology, hybrid capture by physicians, hybrid capture by self-sampling were, respectively 98%, 73% and 68,7%. There was significant difference between the results of HPV-DNA self-collected and collected by the physicians, McNemar test $p < 0,001$. When we compare the concordance through the Kappa index we have obtained $k = 0,693$ with stand error of 0,026. Compared the areas obtained by the ROC curve as follows $area = 0,738$ that represent the achievement of physician collected with $IC = [0,673; 0,802]$ with 95% confidence interval to detect HPV in sample, $area = 0,670$ that represent the achievement of self-collected sample to HPV with the 95% of confidence interval $IC = [0,597; 0,742]$. We concluded that Hybrid Capture by self-collected vaginal sample is as good as Hybrid Capture collected by the physicians, and there was good concordance between these tests.

Keywords: Human Papillomavirus, Hybrid Capture, HPV, Cervical Cancer.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ASCUS	Atipias de células escamosas de significância indeterminada
AGUS	Atipias de células glandulares de significância indeterminada
ACS	Agentes Comunitários de Saúde
ALTS	Grupo de estudo das ASCUS/LSIL
CH	Captura Híbrida
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EUROGIN	Organização Européia para Infecção e Neoplasia Genital
FDA	Food and Drugs Administration Agency
HSIL	Lesão escamosa intra-epitelial de alto grau
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IARC	Agência internacional para pesquisa em câncer
LSIL	Lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação de Cadeia de Polimerase
RLU	Unidade Relativa de Luz
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
WHO	World Health Organization

LISTA DE TABELAS

Páginas

Tabela 1- Distribuição das mulheres por município de coleta.....	49
Tabela 2- Distribuição das mulheres em função da idade de início da atividade sexual.....	49
Tabela 3- Distribuição das mulheres em função da avaliação da amostra para o exame citológico.....	50
Tabela 4- Distribuição das mulheres em função do diagnóstico do exame citológico.....	50
Tabela 5- Distribuição das mulheres em função do diagnóstico da Captura Híbrida na coleta médica.....	51
Tabela 6- Distribuição das mulheres em função do diagnóstico da Captura Híbrida na autocoleta.....	51
Tabela 7- Distribuição do diagnóstico da citologia das mulheres em função do diagnóstico da Captura Híbrida na coleta médica.....	52
Tabela 8- Distribuição do diagnóstico da citologia das mulheres em função do diagnóstico da Captura Híbrida na autocoleta.....	52
Tabela 09- Distribuição das mulheres em função do diagnóstico da Captura Híbrida na coleta médica e Captura Híbrida na autocoleta.....	53
Tabela 10- Distribuição das mulheres em função do diagnóstico histopatológico.....	54
Tabela 11- Distribuição das mulheres em função do diagnóstico histopatológico.....	54
Tabela 12- Distribuição das mulheres em função do diagnóstico do padrão ouro.....	54
Tabela 13- Distribuição das mulheres por faixa etária em função do diagnóstico do padrão ouro.....	55
Tabela 14- Distribuição das mulheres em função do diagnóstico do padrão ouro por faixa etária.....	55
Tabela 15- Distribuição das mulheres por faixa etária em função do diagnóstico do padrão ouro.....	56
Tabela 16- Diagnóstico da Captura Híbrida na coleta médica x distribuição das mulheres em função do diagnóstico do padrão ouro.....	56
Tabela 17- Distribuição das mulheres em função do diagnóstico do padrão ouro x diagnóstico da Captura Híbrida na coleta médica.....	57
Tabela 18- Distribuição das mulheres em função do diagnóstico do padrão ouro x diagnóstico da Captura Híbrida na autocoleta.....	58
Tabela 19- Distribuição das mulheres em função do diagnóstico do padrão ouro x diagnóstico da Captura Híbrida na autocoleta.....	58
Tabela 20- Distribuição das mulheres em função dos diagnósticos obtidos na citologia, Captura Híbrida coleta médica, Captura Híbrida autocoleta, colposcopia e diagnóstico do padrão ouro.....	61
Tabela 21- Distribuição das mulheres em função dos resultados na Captura Híbrida coleta médica e Captura Híbrida autocoleta.....	62
Tabela 22- Distribuição das mulheres em função dos resultados da Captura Híbrida coleta médica, autocoleta e diagnóstico do padrão ouro.....	62
Tabela 23- Distribuição das mulheres em função do resultado do diagnóstico do padrão ouro x resultados da Captura Híbrida coleta médica e autocoleta.....	63

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Valores descritivos do RLU/PCB da coleta médica e autocoleta.....	52
Quadro 2- Análise da regressão logística para a prevalência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero em função da idade das mulheres.....	55
Quadro 3- Risco relativo (RR) e intervalo de confiança para a positividade do diagnóstico em função da faixa etária das mulheres.....	56
Quadro 4- Risco relativo (RR) e intervalo de confiança para a positividade do diagnóstico em função da Captura Híbrida na coleta médica.....	57
Quadro 5- Sensibilidade, especificidade, valor de predição positiva (VPP), valor de predição negativa (VPN), falso positivo (FP); falso negativo (FN) ; valor de predição (VP) ; razão de verossimilhança positiva (VRP); razão de verossimilhança negativa (VRN) para diagnóstico de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero em função da Captura Híbrida na coleta médica tomando a prevalência de câncer igual a 7%.....	57
Quadro 6- Risco relativo (RR) e intervalo de confiança para a positividade do diagnóstico em função da Captura Híbrida na autocoleta.....	59
Quadro 7- Sensibilidade, especificidade, valor de predição positiva (VPP), valor de predição negativa (VPN), falso positivo (FP); falso negativo (FN) ; valor de predição (VP) ; razão de verossimilhança positiva (VRP); razão de verossimilhança negativa (VRN) para diagnóstico de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero em função da Captura Híbrida na autocoleta tomando a prevalência de câncer igual a 7,2%	59
Quadro 8-Quadro resumo da sensibilidade, especificidade, valor de predição positiva (VPP), valor de predição negativa (VPN), falso positivo (FP); falso negativo (FN) ; valor de predição (VP) ; razão de verossimilhança positiva (VRP); razão de verossimilhança negativa (VRN) para diagnóstico de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero em função da citologia; Captura Híbrida na coleta médica, autocoleta tomando a prevalência de câncer igual a 7,2%.	60
Quadro 9-Comparação da sensibilidade; especificidade dos testes; citologia ; Captura Híbrida da coleta médica e autocoleta para diagnóstico para lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero.....	60
Quadro 10- Risco relativo (RR) e índice de confiança com 95% de confiança para resultados negativos no padrão ouro no grupo de pares concordantes.....	63
Quadro 11. Risco relativo (RR) e índice de confiança com 95% de confiança para resultado positivo no padrão ouro no grupo de pares concordantes.....	63

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-Curva ROC da Captura Híbrida coleta médica	65
Gráfico 2- Curva ROC da Captura Híbrida autocoleta	66
Gráfico 3- Curva ROC da Captura Híbrida sobrepondo a coleta médica e autocoleta	67
Gráfico 4-Curva ROC para coleta médica e autocoleta idade ≤ 28 anos	68
Gráfico 5- Curva ROC para coleta médica idade > 28 anos	69

SUMÁRIO

Páginas

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO	16
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	18
3.1 O Vírus.....	19
3.2 Modo de transmissão do HPV	20
3.3 Biologia e história natural do Papilomavirus.....	20
3.4 Prevenção.....	21
3.5 Epidemiologia do HPV e do câncer cervical.....	22
3.6 Diagnóstico de lesões precursoras e câncer incipiente (in situ).....	25
3.7 Tipos de coleta.....	28
3.8 Novas perspectivas no rastreamento do câncer cervical.....	29
3.9 A autocoleta de espécime Captura Híbrida para HPV.....	33
3.10 Principais desafios.....	34
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	37
4.1 Tipo de estudo.....	38
4.2 Área do estudo.....	38
4.3 População do estudo.....	38
4.4 Formação das equipes dos municípios.....	39
4.5 Critérios de elegibilidade.....	40
4.5.1 Critérios de inclusão.....	40
4.5.2 Critérios de exclusão.....	40
4.6 Autocoleta.....	40
4.7 Leitura de lâminas para citologia oncótica.....	42
4.8 Coleta do material cérvico-vaginal por médico ginecologista.....	42
4.9 Realização do teste de Captura Híbrida.....	42
4.10 Logística do transporte e dinâmica do encaminhamento do material coletado.....	44
4.11 Amostra.....	44
4.12 Análise estatística.....	45
4.13 Considerações éticas.....	46
4.14 Financiamento da pesquisa.....	47
5. RESULTADOS.....	48
6. DISCUSSÃO.....	70
7. CONCLUSÕES.....	79
8. REFERÊNCIAS.....	81
9. Anexos.....	97
10. Apêndices.....	106

1- INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo Papilomavirus humano é a doença sexualmente transmissível de maior crescimento em todo o planeta, apresentando-se atualmente como uma das mais freqüentes (FRANCO, 1999).

A ligação entre a infecção pelo Papilomavirus humano genital e o câncer cervical foi sugerido no início dos anos 80 por Harold Zur Hausen, um virologista alemão. Desde então, tem sido descrito como fator necessário para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, em particular o carcinoma escamoso, por vários autores (BOSCH et al., 2002; FRANCO et al., 1999; LORINEZ et al., 2002; MUNOZ et al., 1997; MEIJER et al., 1999; MONSONEGO, 1997; MANDELBLATT et al., 2002). A magnitude da associação do HPV com o câncer cervical é maior do que a magnitude da associação entre o hábito de fumar e o câncer de pulmão, afirmou Franco (1995).

A aplicação clínica de testes moleculares para detecção de HPV no conteúdo cérvico-vaginal, como estratégia de triagem de câncer de colo e lesões de alto grau, tem gerado interesse por parte de profissionais e formuladores de políticas de saúde. A incorporação de um método prático, devido à sua leitura automatizada e de fácil coleta, para pesquisar HPV de alto risco como triagem de mulheres em risco para câncer de colo uterino, poderia ampliar o acesso da população feminina a medidas de prevenção e tratamento. Esse incremento no acesso seria mais significativo se o material pudesse ser coletado sem a necessidade de exame vaginal especular, de modo a beneficiar mulheres sem acesso a serviços de saúde. O presente trabalho se propõe a avaliar o potencial desse método não citológico, por autocoleta, posto que existe hoje no Estado do Ceará 10.500 agentes comunitários de saúde cuja distribuição cobre todo o território cearense e que, literalmente, cuida de 100 famílias em suas áreas de abrangência. Neste sentido os agentes comunitários de saúde se apresentam como meio para realização desta pesquisa representando também a possibilidade de acesso a todas as formas

de prevenção de câncer que o sistema possa oferecer a uma população. Testes que possam ser transportados até as residências através dos ACS, têm o potencial de incluir uma comunidade inteira a programas de rastreamento e prevenção.

O único método aprovado para uso diagnóstico pelo FDA (*Food and Drug Administration*, EUA) e pelo Ministério da Saúde do Brasil com as características anteriormente referidas é o “teste de Captura Híbrida de segunda geração”, da *Digene Corporation*. Esse teste emprega a hibridização em solução, seguida da Captura dos híbridos com anticorpos específicos anti-híbridos DNA-RNA. A detecção dos híbridos é feita por quimioluminescência, o que confere ao teste a qualidade de ser semiquantitativo. É automatizado, rápido de realizar e detecta 18 tipos diferentes de HPV presentes no espécime.

Portanto, pode-se contribuir com informações relevantes na construção de modelo sustentável de rastreamento de câncer de colo uterino para mulheres cearenses, por meio de estratégias locais diversificadas, simples, factíveis e de custo efetivo atrativo e que tenha impacto imediato na morbidade e mortalidade por câncer de colo uterino. Valores estatísticos crescentes de câncer cervical são inaceitáveis, cuja prevenção primária é possível com políticas simples e cuja cura também é possível se uma estratégia de rastreamento de qualidade for posta em prática.

Para desenvolver-se ação de qualidade voltada ao controle do câncer de colo uterino também é necessário melhorar a formação médica nas universidades, a começar pela introdução de objetivos de aprendizagem que, visando à melhoria da comunicação médico-paciente, proporcionem o desenvolvimento de habilidades cognitivas e psicomotoras para o provimento da atenção adequada a necessidade da comunidade. Os serviços de saúde deverão estabelecer sistema eficaz de acompanhamento das mulheres submetidas a exames de rastreamento, com busca ativa, agendamento de consultas e a garantia do acesso a todos os métodos diagnósticos e terapêuticos, proporcionando a introdução de projetos educacionais para as mulheres em nível das comunidades.

2- OBJETIVO

2 OBJETIVO

Em face ao exposto decidiu-se pela realização do presente estudo que traz como objetivo:

Comparar a sensibilidade e especificidade do teste de Captura Híbrida-HPV-DNA a partir de material coletado do colo uterino e da vagina por médico ginecologista em condições ideais de ambientação, aparelhagem e logística, com o material obtido por autocoleta domiciliar, após explicação dada pelo agente comunitário de saúde, em condições de ambientação, sócio-econômica e cultural reais.

3- REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O Vírus

O Papilomavirus é relativamente pequeno, não encapsulado, possui 55 nm de diâmetro e tem um capsídeo icosaédrico composto por 72 capsômeros. O vírus tem a semelhança de uma bola de golfe quando visto ao microscópio eletrônico. O genoma do HPV consiste de uma única molécula de DNA de cadeia dupla, contendo aproximadamente 7.900 pares basais associados a histonas. O genoma do vírus apresenta dois segmentos principais: o segmento E (*early*) e o segmento L (*late*). O segmento E é constituído por oito ORFs (*opening reading frame*), representa 45% do genoma e codifica proteínas relacionadas com a replicação e controle do genoma. O segmento L representa 40% do genoma, é responsável por codificar as proteínas estruturais do capsídeo do vírus. Entre os segmentos L e E existe um outro segmento que representa 15% do genoma, contendo elementos regulatórios (FAVRE, 1975).

De acordo com o Comitê Internacional sobre Taxonomia dos Vírus o Papilomavirus humano (HPV) é um vírus da família do Papovaviridae da subfamília Polyomavirinae e gênero Polyomavirus. Existem mais de 100 tipos destes vírus e são assim chamados porque certos tipos podem causar verrugas ou papilomas, os quais são tumores benignos. Os tipos de Papilomavirus causadores de verrugas que crescem nas mãos e pés são diferentes dos que causam lesões na genitália masculina e feminina. Os vírus da família Papovaviridae são ubíquos e tem sido diagnosticado em uma larga variedade de animais, assim como em humanos, porém são específicos para seus respectivos hospedeiros. Aproximadamente 15 tipos de HPV causam virtualmente todos os casos de câncer cervical. Alguns tipos de HPV estão associados com cânceres de ânus, vulva, vagina, pênis, orofaringe. Dentre os 125 tipos existentes e decodificados do HPV, em torno de 30 são passados de pessoa a pessoa através de contato sexual.

Os HPV tipos 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68,69 e 70 são denominados de alto risco e são encontrados em praticamente 100% dos cânceres cervicais e na vasta maioria

das lesões de alto grau (NIC II ou III). Os HPV agrupados como de baixo risco são: 6,11,42,43 e 44.

Existe clara discrepância entre a alta frequência de HPV na população e a ocorrência deste tipo de câncer, sugerindo que outros fatores estejam também associados ao câncer de colo uterino. A causa desta discrepância seria porque a grande maioria das infecções do HPV é autolimitada, o organismo através de seus mecanismos de defesa eliminaria o vírus e, após um a dois anos, o vírus não é mais detectado pelos testes atuais. Por outro lado na persistência da infecção haveria uma progressão para o câncer cervical (RICHARDSON et al., 2003).

Os fatores que podem aumentar o risco de desenvolver câncer em uma mulher com infecção pelo HPV são: hábito de fumar; multiparidade, o que poderia levar a uma carência constante de ácido fólico, mormente durante a gravidez; o uso de contraceptivos orais em longo prazo; e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), são outros fatores que estão associados ao câncer cervical (MORENO et al., 2002).

3.2 Modo de transmissão do HPV

O contato sexual é a via mais freqüente de contágio. Uma teoria comum é que o vírus entraria no epitélio da genitália através de micro abrasões ocorridas durante a relação sexual. Outras possibilidades de transmissão do Papilomavirus seria através de fômites, toalha, roupa íntima, a transmissão materno-fetal gestacional, periparto ou intraparto e, ainda, através de instrumentos médicos, tipo espéculo vaginal (GIRALDO, 1999; JACYNTHO,1994)

3.3 Biologia e história natural do Papilomavirus

A história natural do Papilomavirus no homem não está bem estabelecida. No entanto, nas mulheres, os estudos revelam que após a inoculação do vírus nos micros traumatismos durante o ato sexual, pode haver um período de incubação que dura entre duas semanas a oito meses, relacionado com a competência imunológica individual. Como o contato sexual não

produz verrugas genitais em todos os casos, torna evidente que a imunidade celular ou outros fatores locais influenciam decisivamente na transmissão do vírus. Parece que o tempo de duração da lesão ou a carga viral estariam relacionados com o grau de infectividade (SCHLECHT et al., 2001).

A infecção pode ser latente, sub-clínica e clínica, dependendo da resposta imunológica da paciente. Os estudos revelam que 65% das lesões regridem espontaneamente e apenas 14% progridem até lesões displásicas. A recorrência é estimada em 45% (GIRALDO, 1999). Isto acontece porque os estados físicos do DNA do vírus são diferentes nas lesões benignas e malignas, ou seja, quando o HPV é associado com lesões benignas o genoma viral se replica separadamente do DNA da célula hospedeira (forma episomal). Por outro lado, em lesões malignas, o DNA do HPV é integrado dentro dos cromossomos da célula hospedeira (BRENNAN e SYRJÄNEN, 2003).

É importante ressaltar que a exposição prévia de HPV de baixo grau poderia conferir imunidade para infecções subseqüentes por HPV de alto grau. Nesse sentido, há um estudo sendo desenvolvido envolvendo diversos países em todo o mundo, com o intuito de elaborar uma vacina para os vírus HPV-16 e HPV-18 e atualmente a vacina está na fase III de testes (KOUTSKY et al., 2002).

O papel da alimentação ainda não está bem estabelecido, o efeito protetor de carotenóides e das vitaminas A e C carece de evidências de trabalhos sólidos. A carência de ácido fólico poderia estar associada a um risco mais elevado, posto que é um achado comum da multiparidade (BRINTON, 1992).

3.4 Prevenção

Para se ter um programa eficiente de combate ao câncer de colo uterino, faz-se necessário implementar estratégias que possibilitem a prevenção primária, ou seja, estratégias voltadas para reduzir a exposição das mulheres aos fatores de risco, tais como: reduzir o uso

do tabaco, reduzir o número de parceiros sexuais, promover o uso do preservativo masculino e feminino, promover hábitos saudáveis de vida como alimentação balanceada e adoção de exercícios físicos regulares. Uma estratégia endereçada a redução da exposição das mulheres ao Papilomavirus é o aconselhamento individual e coletivo, posto que, em última análise, o HPV é o fator causal presente em 99,8% dos cânceres de colo uterino (WALBOOMERS et al., 1999).

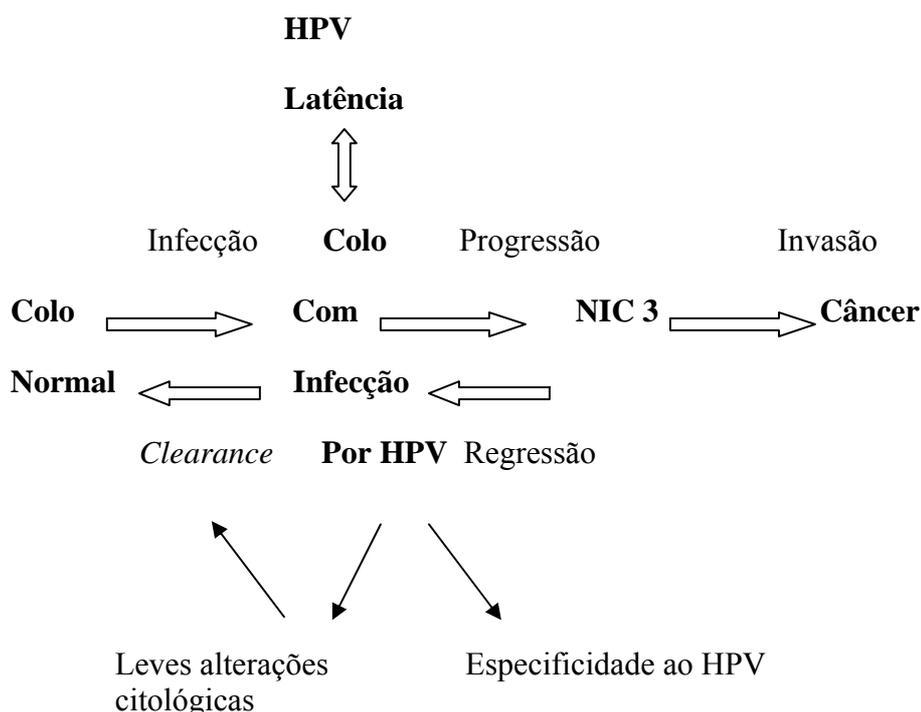
O aconselhamento consiste em uma sessão de troca de informações com casais, individual ou coletiva, onde os profissionais que trabalham com as doenças sexualmente transmissíveis (DST) apresentam informações de forma clara para os participantes e estes de livre arbítrio escolhem a forma mais adequada de se prevenirem, seja por abstinência sexual, por pacto de monogamia múltipla ou uso de preservativos. Isto evita atitudes arbitrárias e imprudentes do profissional sobre decisões pessoais e, ao mesmo tempo, se reduz o risco de transmissão (MALDONADO, 1994). Outras estratégias deverão ser direcionadas a prevenção secundária, ou seja, a detecção precoce de lesões precursoras, a detecção precoce de lesões nas fases iniciais de câncer, para que sejam devidamente tratadas e acompanhadas pelo sistema local de saúde.

3.5 Epidemiologia do HPV e do câncer cervical

A prevalência de HPV é elevada em todas as partes do mundo, variando amplamente de país para país e da população em estudo, sendo mais freqüente na população de mulheres jovens e em idade reprodutiva. Existe uma variação que se situa entre 5,4% na população geral da Espanha e em torno de 39% das mulheres com menos de 40 anos nos Estados Unidos da América (DE SANJOSE, 2000; PEYTON, 2001). No Brasil, a ocorrência é maior nas classes mais desfavorecidas, sendo a prevalência total de HPV em torno de 13,8% (FRANCO, 1997).

A prevalência da infecção decresce com a idade, o que sugere que a maioria das infecções se resolve ao passar do tempo por resposta imunológica do hospedeiro, como é demonstrado abaixo de forma esquemática na história natural da infecção pelo HPV, somente uma proporção pequena de mulheres infectadas desenvolve câncer de colo uterino, embora a prevalência do Papilomavirus humano seja elevada.

História natural do câncer cervical



Fonte: *American Journal Of Obstetrics and Gynecology*; 188(3): março 2002.

Trabalhos referem que menos de 1% de mulheres jovens positivas para tipos oncogênicos de HPV irão desenvolver câncer cervical, o que parece estar mais relacionado à quantidade de HPV DNA presente nas células do que a determinado subgrupo, posto que os trabalhos não mostram diferenças entre os grupos de alto risco (NOBBENHUIS et al., 1999; SELLORS et al., 2000; WALBOOMERS et al., 1999). Quanto mais precoce a exposição ao HPV, maior risco de desenvolver lesão de colo do útero. Parece haver uma relação direta de causa efeito dos HPV-16 e HPV-18 em 95% dos cânceres de colo uterino.

Em um estudo realizado para a *Internacional Agency for Research on Cancer - Multicenter Cervical Cancer Study Group - IARC* foi detectado DNA do HPV em 1.739 de 1.918 pacientes com câncer cervical estudadas, ou seja, 90,7% e em 259 de 1.928 do grupo controle (13,4%) (MUÑOZ et al., 2003).

As estimativas de novos casos e de mortalidade do câncer cervical no planeta são de 500.000 e 300.000 casos por ano, respectivamente, sendo que três quarto destas mortes ocorrem nos países pobres (WHO, 1996). Estes casos de câncer que são diagnosticados no mundo inteiro, a cada ano, representam aproximadamente 10% de todos os cânceres nas mulheres. Em frequência, é o sétimo sitio de câncer do total e o terceiro entre as mulheres, depois do câncer de mama e do câncer colo-retal (PARKIN, 1993). De acordo com o programa de vigilância *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) a incidência de câncer cervical invasor é 9 por 100.000 pessoas e a taxa de mortalidade é de 2,9 por 100.000 pessoas (KHANNA e PHILLIPS, 2001).

Estas mortes por câncer cervical em países pobres que chegam a ser seis vezes maior do que nos países desenvolvidos, são devidas ao estágio avançado que as pacientes se apresentam ao serviço de diagnóstico, a falta de programas efetivos para rastreamento e políticas ineficientes ou carência de políticas de saúde voltadas para promoção, prevenção e cura da doença precocemente diagnosticada.

No Brasil, o câncer do colo do útero é a terceira causa de óbito na população feminina, com taxa de incidência de 19,82/100.000 e taxa de letalidade de 4,49/100.000, em 2002. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que, somente no ano 2002, ocorreram cerca de 17.600 casos novos de câncer do colo do útero no Brasil e 4005 óbitos por esta causa. Em 2002 foram notificados 510 casos novos no Ceará e, em Fortaleza, foram notificados 190 casos, o que corresponde a 13,06 casos por 100.000 habitantes no Estado e a 15,88 casos por 100.000 habitantes na capital cearense (BRASIL, 2002).

Netto et al. (2002) relatam que nos países industrializados o câncer de colo uterino é um evento relativamente incomum, ocupando o 10º lugar, precedido pelos cânceres de pulmão, de mama, de pele, de cólon, de reto e de próstata. Estes mesmos autores defendem que a principal razão para as diferenças de incidências de câncer de colo uterino entre os países desenvolvidos e os países em desenvolvimento esteja nos programas de rastreamento mais ou menos efetivos.

Segundo boletim do Ministério da Saúde, as taxas de mortalidade por câncer de colo uterino no Brasil continuam elevadas e, do ponto de vista temporal, vem aumentando, sendo a taxa de letalidade, em 1979, de 3,44 /100.000 mulheres; em 1998 era de 4,45 /100.000 mulheres e, em 2002, a taxa foi de 4,49 /100.000 mulheres. (BRASIL, 2002).

3.6 Diagnóstico de lesões precursoras e câncer incipiente (in situ)

No Brasil, o MS tem usado o exame citopatológico como uma estratégia para a detecção precoce do câncer do colo uterino na população feminina e tem modificado efetivamente as taxas de incidência e mortalidade por este câncer.

A efetividade da detecção precoce do câncer de colo uterino por meio do exame de *Papanicolaou*, associado ao tratamento deste câncer em seus estádios iniciais, tem resultado em uma redução das taxas de incidência de câncer cervical invasor que pode chegar a 90%, quando o rastreamento apresenta cobertura de 80% (OMS) e é realizado dentro dos padrões de qualidade (GUSTAFSSON et al., 1997).

O rastreamento para câncer cervical consiste em coleta regular para *Papanicolaou* em mulheres com vida sexual ativa ou naquelas acima de 18 anos. Se há algo alterado na citologia, serão necessárias colposcopia e biopsia das áreas anormais. Infelizmente, testes falsos positivo e negativo são freqüentes. Um recente estudo de revisão concluiu que 47% de mulheres que desenvolveram câncer invasivo no colo uterino tinham histórico de varredura adequada com citologia nos últimos cinco anos. Assim, embora se faça rastreamento da

população de mulheres na faixa de maior risco continuamente, ainda teremos um quantitativo significativo de câncer cervical (MCMEEKIN,1997; SHALINI et al.,2002).

Com o intuito de melhorar o diagnóstico, avaliações têm sido realizadas pelas agências de avaliação de tecnologia em saúde de todo o mundo. Também são realizados monitoramentos pelos próprios programas de rastreamento, assim como, avaliações independentes por órgãos internacionais, que têm mostrado uma série de problemas que começam desde a coleta e/ou fixação inadequada, coloração imprópria, leitura sujeita ao erro humano pela sobrecarga, inconsistência entre a classificação diagnóstica da histologia e da citologia, e inexistência de controle de qualidade externa sistemática.

O reconhecimento da taxa de falso negativo inerente ao esfregaço de *Papanicolaou* e a persistência de prevalência de câncer cervical invasor em países desenvolvidos e em desenvolvimento, tem levado aos tomadores de decisões de diversos programas a estudarem alternativas ou métodos de rastreamento alternativos ou adjutórios ao combate ao câncer cervical (ARBYN, 2002).

Como uma doença sexualmente transmissível (DST), o câncer cervical é responsável por mais mortes do que a soma de todas as outras DST combinadas, excetuando-se HIV/AIDS pela atual incidência observada nas populações mundiais (BLUMENTHAL et al., 2002).

A partir de um trabalho que estudava as alterações morfológicas nas células provocadas pelo Papilomavirus em lesões localizadas em cérvix e vagina, que foi publicado em 1976, desencadeou uma série de pesquisas que relacionavam o Papilomavirus humano ao câncer cervical. Este trabalho que estudou a morfologia das células infectadas evidenciou alterações nestas células muito semelhantes às alterações encontradas em displasias epiteliais (MEISELS, 1976). Pesquisas foram então formuladas para estabelecer relação causal do Papilomavirus ao câncer cervical baseado em dados de história e de aspectos morfológicos.

Todos estes estudos tiveram grandes dificuldades por causa da inconsistência dos dados de história clínica ou por causa dos meios diagnósticos disponíveis (RUSSOMANO, 2000).

Dores et al. (1991) avaliaram 476 mulheres com intuito de verificar a acurácia diagnóstica relacionada à infecção cérvico-vaginal pelo Papilomavirus dos seguintes métodos: citologia oncótica, colposcopia e o resultado histopatológico. Estes autores sugerem que para aumentar a acurácia da citologia era necessário que outros aspectos citológicos como coilocitose mínima, disqueratose, discariose, binucleação, multinucleação, além da coilocitose fossem considerados. Concluem que estes métodos são discordantes estatisticamente entre si, porem são eficientes e complementares.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização Européia para Infecção e Neoplasia Genital (EUROGIN) promoveram em Genebra no ano de 1996, um encontro para apresentação de relatório de análise conjunta de 62 trabalhos científicos, cujo conteúdo apresentava uma revisão sistemática e discutia-se o presente e o futuro dos programas de rastreamento do câncer de colo uterino. Este documento analisava vários aspectos do controle do câncer de colo uterino e continha recomendações nas áreas de Epidemiologia, manejo da neoplasia cervical, estratégias para programas de rastreamento, incorporação de novas tecnologias, desenvolvimento de vacinas contra o HPV e esfregaço de Papanicolaou (WHO, 1997).

Até hoje a principal estratégia para redução da mortalidade e incidência do câncer de colo uterino foi o exame de Papanicolaou. Os programas se baseiam na detecção de lesões pré-cancerosas para que o tratamento precoce possa ser efetivo. Contudo, a OMS e outras agências têm demonstrado a necessidade de melhorar as estratégias de rastreamento do câncer cervical, a fim de torná-las custo efetivo e cobrir mais mulheres sob risco de desenvolver este tipo de câncer.

Programas de rastreamento em massa que são implementados em British Columbia no Canadá e Finlândia, que usam o exame de Papanicolaou coletado por médicos de família em

intervalos de três a cinco anos e que tem uma logística bem estruturada, tem conseguido reduzir as taxas de mortalidade em até 70% (WHO, 1996).

A falha no controle do câncer de colo uterino foi objeto de pesquisa implementada pelo CDC e o departamento de saúde da ilha de Rhode. A pesquisa visava a implementação de um programa de controle de qualidade em prevenção de câncer de colo na ilha de Rhode. Segundo esta pesquisa cinco são as circunstâncias que podem conduzir a falhas: 1) a mulher não ser submetida a rastreamento; 2) intervalo muito longo entre os teste de rastreamento; 3) a doença progride rapidamente; 4) o teste é interpretado negativo (falso negativo); e 5) a mulher com teste verdadeiro positivo não é tratada.

A quantidade de falso negativo causado por inadequação na coleta, preparação ou leitura da lâmina provavelmente eram fatores que levavam a falhas na prevenção e seguimento de mulheres que tinham relato de testes normais e estavam dentro do intervalo apropriado de rastreamento (MMWR,1989).

3.7 Tipos de coleta

Até a presente data, os programas que visam o controle do câncer de colo uterino têm foco na coleta de material cérvico-vaginal para realização do exame de Papanicolaou. Há, contudo, diferenças na forma de obtenção desses espécimes de programa para programa. No Programa da British Columbia o material é obtido através de exame ginecológico realizado pelo médico de família; na Inglaterra, médicos generalistas, ginecologistas ou enfermeiros fazem a coleta; na África, enfermeiros treinados fazem a coleta do espécime; na China, Vietnã, França e Alemanha além de médicos e enfermeiros existe a autocoleta de espécime através de dispositivos conhecidos como SelfPap, Autopap, T-test e Sem-c-test. Os dois primeiros dispositivos têm forma cilíndrica, são facilmente manuseados pelas mulheres, têm uma escova interna que depois de introduzidos na vagina amoldam-se automaticamente a cérvix. Gira-se a escova 10 vezes em torno do eixo e deposita-se o material obtido no meio

líquido que acompanha o conjunto para leitura posterior. Os dois últimos utilizam tampão vaginal para coleta de espécime, sendo que o T-test faz coleta de células para citologia oncológica e o Sem-c-test coleta espécimes para citologia líquida e Captura Híbrida do lavado. Uma outra forma de coletar o material cérvico-vaginal é a utilização de uma escovinha de Dracon, que coleta material para a citologia líquida, para reação da cadeia de polimerase (PCR) ou para Captura Híbrida.

3.8 Novas perspectivas no rastreamento do câncer cervical

O reconhecimento por parte da OMS e pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), que a infecção pelo Papilomavirus era a causa central do câncer cervical, abriu o caminho para se elaborar novas estratégias, visando a prevenção primária pela possibilidade de imunização e a prevenção secundária através do uso de testes para rastreamento do HPV-DNA (WHO, 1997).

Nas duas últimas décadas vários estudos epidemiológicos, com ou sem a tipagem viral, têm evidenciado a associação da infecção pelo Papilomavirus humano com o câncer de colo uterino. Meisels et al. (1981) encontraram evidências de infecção pelo HPV (coilocitose) em 1,69% de 234.000 esfregaços de Papanicolaou de mulheres submetidas ao exame em Quebec e 25,6 % destas lâminas com coilocitos mostraram sinais de displasia ou neoplasia. No final dos anos 70 o desenvolvimento de técnicas de hibridização permitiu a identificação do DNA do HPV possibilitando a classificação em diferentes tipos e possibilitando avanços nas pesquisas. Franco et al. (1999) estudando 1.611 mulheres na cidade de São Paulo entre os anos de 1993 a 1997, usando a citologia oncológica e PCR para Papilomavirus, tentando determinar o risco de desenvolvimento de lesões cervicais na presença persistente de infecção cervical pelo HPV, concluíram que nas mulheres com citologia de base normal, o risco de desenvolver lesões cervicais nos cinco anos que se seguiram foi de duas a quatro vezes maior naquelas mulheres que tinham infecção cervical por HPV oncogênico persistente. O teste

usado nesta pesquisa: o PCR (Reação da Cadeia de Polimerase amplificada) tem demonstrado sensibilidade e especificidade para um amplo espectro de DNA de Papilomavirus (IARC, 1995).

Bellagra et al. (1999) detectaram a presença do DNA de Papilomavirus por Captura Híbrida em tubo com intuito de diagnosticar neoplasia cervical em 79 amostras coletadas de pacientes e comparou os resultados com os achados citológicos e histológicos. Entre as 42 pacientes com lesões cervicais antes de quaisquer tratamentos, o DNA de HPV de alto grau foi encontrado em 50% daquelas pacientes com citologia de baixo grau e 90% das pacientes com citologia de alto grau. Em nove pacientes submetidas a tratamento por lesão de alto grau e baixo grau, o DNA do HPV antes presentes nas amostras, não foi detectado em nenhuma amostra após o tratamento. O autor conclui que a Captura Híbrida pode ser utilizada como teste diagnóstico complementar, assim como na vigilância de pacientes com anormalidades citológicas inespecíficas e em seguimento de pacientes tratadas. O teste utilizado neste estudo foi a Captura Híbrida I em tubo pequeno, que detecta dois grupos de vírus. Um grupo altamente associado com o desenvolvimento de câncer (tipos 16, 18, 31, 35, 45, 51, 52 e 56) e outro grupo não associado ao desenvolvimento de câncer (tipos 6, 11, 42, 43 e 44).

Um estudo randômico realizado com 11.742 mulheres foi conduzido por Schiffman et al. (2000) na Costa Rica entre os anos de 1993 a 1995, onde os autores utilizaram o teste de Captura Híbrida II, com a finalidade da verificação da performance do teste em diferentes níveis de sensibilidade analítica. Estes autores concluíram que a um ponto de corte de 1,0 pg/ml permitia a detecção de lesões cervicais de alto grau e câncer, fornecendo uma perda aceitável da sensibilidade e razoável especificidade. O teste terá melhor performance nos setores em que a detecção de lesões de alto grau e câncer seja imperativa. Finalmente os autores concluíram que o valor preditivo positivo do teste varia com a prevalência de HPV na população. O teste utilizado nesta pesquisa foi o novo teste da Digene: a Captura Híbrida 2 para DNA de HPV .

Os novos métodos de teste para o Papilomavirus Humano, similares ao *Digene Hybrid Capture 2* para o DNA de HPV apresenta oportunidade e desafio frente ao manejo e diagnóstico do carcinoma cervical. O esfregaço de Papanicolaou tem tido o papel principal na redução da mortalidade por câncer cervical. O teste de HPV DNA emergente apresenta um potencial enorme para ser utilizado, por exemplo, no diagnóstico e seguimento de displasias cervicais e a possibilidade de ser utilizado para rastreamento na atenção primária, sozinho ou associado a outras técnicas como adjutório (VERNICK, 2000).

Atualmente o HC2 se encontra aprovado pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) como um teste auxiliar no rastreamento do câncer cervical em mulheres de 30 anos ou acima desta idade.

Carol et al. (1999) realizaram uma pesquisa objetivando a comparação do teste de Captura Híbrida e PCR (Reação de Cadeia de Polimerase) em identificar mulheres que tivessem células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) no esfregaço de Papanicolaou e a necessidade de colposcopia complementar. Foram estudadas 360 mulheres entre 18 e 50 anos com diagnóstico de ASCUS e que foram referenciadas para colposcopia clínica após os testes. Os autores concluíram que a especificidade da Captura Híbrida era superior ao da PCR. Por esta razão a Captura Híbrida poderá ser mais útil do que o PCR como método de triagem secundária para detecção de NIC em mulheres que tenham ASCUS incidente e necessita de colposcopia.

Atualmente uma série de trabalhos científicos sobre o papel da Captura Híbrida na prevenção de câncer do colo uterino está em andamento. Alguns já publicados apresentaram conclusões parciais sobre o problema e fizeram ressalvas naqueles pontos que ainda estão obscuros (CANADÁ, 2002).

As recomendações e ilações mais freqüentes destes trabalhos que focalizam o papel da Captura Híbrida no rastreamento de câncer de colo uterino podem ser sintetizadas como se segue:

O uso do teste do HPV DNA adjutório a citologia líquida para determinar quais mulheres com ASCUS deveriam ser referidas a colposcopia tinha uma maior sensibilidade para detecção de NIC III (pior resultado). Porém maior número de mulheres será referenciado para colposcopia onerando o programa (SCHIFFMAN, 2001).

- A Captura Híbrida para HPV é mais sensível do que a citologia, porém perde em especificidade em mulheres jovens (CUZICK, 2000).
- A Captura Híbrida deve ser usada como um teste auxiliar no rastreamento do câncer cervical em mulheres de 30 anos ou acima desta idade (FDA, 2003)
- Há uma urgente necessidade de se empreender um ensaio amplo da Captura Híbrida em conjunção com outras tecnologias, a fim de determinar qual a melhor maneira de integrar a Captura Híbrida nos programas de prevenção (CUZICK, 2000)
- O rastreamento com Captura Híbrida e esfregaço de Papanicolaou a cada dois anos parece salvar um número adicional de vidas a um custo razoável comparado com o esfregaço sozinho (MANDELBLATT, 2002).
- A autocoleta para a realização da Captura Híbrida no rastreamento de câncer cervical tem sensibilidade similar ao esfregaço de Papanicolaou, mas tem maior número de falso positivo (WRIGHT, 2000).
- A carga viral do Papilomavirus humano de alto risco parece ser um fator preditivo para carcinoma escamoso intra-epitelial (SUN, 2002)

Os programas de combate ao câncer de colo uterino na Holanda, Bélgica, Alemanha e Finlândia já estão utilizando a Captura Híbrida como um método adjutório ou sozinho nas zonas rurais.

3.9 A autocoleta de espécime Captura Híbrida para HPV

A preocupação em facilitar o acesso das mulheres a prática de rastreamento de lesões precursoras de câncer cervical tem sido objeto de pesquisas em várias partes do mundo, posto que a efetividade de um programa de prevenção ao câncer de colo uterino depende diretamente da motivação das pacientes, de informações veiculadas na mídia, da informação em saúde fornecida pelos profissionais com apoio de material adicional como cartilhas, panfletos e, principalmente, pela quebra de barreiras que impeçam a entrada da usuária nesses serviços.

Pesquisadores da Escola de Saúde Pública da Universidade Johns Hopkins, na busca de alternativas, realizaram uma pesquisa com 1.000 mulheres no México, onde todas foram submetidas à citologia oncótica tradicional e foram incentivadas a proceder a autocoleta da Captura Híbrida para HPV. A conclusão deste estudo revelou que as mulheres preferiram a autocoleta, ao relatarem maior privacidade com a técnica. Com relação a coleta pelo método de Papanicolaou referiam maior desconforto, dor e constrangimento.

Com o estabelecimento do Papilomavirus humano como fator causador do câncer cervical, os pesquisadores passaram a discutir qual seria o futuro papel de novos testes para HPV no controle desta patologia. Estas reflexões transitam desde a erradicação deste vírus por vacinação ao contínuo monitoramento do vírus como parte de processo diagnóstico.

A literatura estabelece três papéis potenciais para o teste do HPV: a triagem de pacientes com ASCUS e LSIL; Seguimento de neoplasia intra-epitelial de alto grau e doença micro invasora localizada, após tratamento; finalmente rastreamento como teste único ou adjutório a citologia (CUZICK, 2000).

Com esta preocupação de estabelecer um papel dos testes para diagnóstico de HPV no rastreamento do câncer de colo uterino, alguns trabalhos foram desenhados e implementados.

Harper et al. (2002) compararam amostras autocoletadas com Swabs ou tampões para detecção do HPV através da reação de cadeia de polimerase (PCR) com espécimes coletados

por médicos para realização de PCR com o uso de espéculo para coleta direta. Além disso, avaliaram o grau de aceitação destas mulheres a autocoleta. Estes autores concluíram que a autocoleta de espécimes para realização da PCR para detecção de HPV de alto risco foi equivalente a amostra coletada pelos médicos.

Lorenzato et al. (2002) em um estudo transversal realizado na cidade de Recife concluíram que a autocoleta com swab de algodão não era um método seguro na realização de PCR, quando comparado com a coleta médica usando escovinha e espátula de Ayre, tendo em vista que havia uma perda de 50% do poder diagnóstico.

Wright et al. (1999) realizaram uma pesquisa na África do Sul onde recrutaram 1.415 mulheres para realizarem a autocoleta de espécime cérvico-vaginal para realização de Captura Híbrida para HPV e compararam com amostras coletadas destas mulheres por médicos. Estes autores concluíram que a autocoleta era menos confiável do que as amostras coletadas pelos médicos. Sensibilidade de 66,1% contra 83,9% na detecção de HSIL.

Hillemanns et al. (1999) avaliaram amostras autocoletadas para testes de CH 2 para HPV para rastreamento de câncer cervical e compararam estas amostras com espécimes coletadas diretamente do colo uterino em 247 pacientes de alto risco para a doença cervical. Concluíram que as amostras coletadas pelas pacientes mostravam maior percentual de HPV DNA do que as amostras coletadas pelos médicos.

3.10 Principais desafios

É necessário expandir o acesso da população aos serviços de prevenção, levantar as barreiras encontradas e avaliar a qualidade da colpocitologia oncótica ofertada a esta população. Em uma meta-análise realizada por Fahey e al. (1995), foi encontrado que a sensibilidade do exame de Papanicolaou ofertado possa ser tão baixa como 20 a 30% quanto ao que realmente deveria ser entre 80 a 90%. Além do mais a compreensão das limitações do exame de Papanicolaou é essencial para o aconselhamento das pacientes e para o provimento

de um programa de rastreamento seguro e custo efetivo. Embora o exame de Papanicolaou seja relativamente barato, o resultado levará a uma série de exames complementares e intervenções, às vezes desnecessárias e dispendiosas, que levam uma carga adicional de ansiedade a paciente.

A incidência do câncer cervical varia amplamente de região para região do planeta (PARKIN, 1997). Isto tem sido atribuído em grande parte à variação do acesso aos programas de rastreamento existentes para detectar e tratar as lesões pré-invasoras na cérvix. O Ceará tem reconhecido as diferentes dificuldades de acesso existentes nas diversas microrregiões de saúde. Por exemplo, a escassez de profissionais, carências de competências, ausência de infraestrutura mínima a possibilitar a coleta de citologia para o exame de Papanicolaou, principalmente nas áreas rurais, dificuldade da formalização de um sistema de referência entre municípios, equipamentos de diagnóstico e tratamento sub-utilizado pelos municípios (BRASIL, 2002).

Como no Brasil, os programas de rastreamento de câncer de colo uterino que estão atuantes no mundo se baseiam, classicamente, na coleta de esfregaço de espécime cérvico-vaginal para realização do exame de Papanicolaou, referência de casos suspeitos para colposcopia, biópsia e tratamento cirúrgico. O decréscimo da incidência mundial do câncer cervical invasor poder ser creditado ao uso disseminado do exame de Papanicolaou, de ser um exame de fácil realização e um procedimento relativamente barato, ainda existe uma série de dificuldades na logística processual e complementar na utilização do método para rastreamento do câncer cervical.

Faz-se mister um controle de qualidade efetivo da leitura de lâminas, associado a um sistema de busca ativa para os casos diagnosticados positivos, assim como uma rede de referência para colposcopia e cirurgia de alta frequência.

Também é necessário absorver novas tecnologias pelo sistema de saúde, baseado em uma análise de custo efetividade, de aceitação do novo método pelas pacientes e da facilidade de aplicação deste teste.

Após a aceitação pelos pesquisadores da Captura Híbrida como um método adequado de rastreamento, este teste poderá contribuir com a redução da mortalidade por câncer de colo uterino no Ceará.

O escopo do presente trabalho é comparar o resultado da coleta realizado pelo médico em consultório, com a autocoleta realizada pela mulher em sua residência e comparar o grau de sensibilidade de ambas as coletas.

Há muitas interrogações a serem respondidas e esperamos com o presente trabalho contribuir com a comunidade científica nacional e internacional para respondê-las.

4- MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal para comparação do resultado de Captura Híbrida para HPV-DNA entre amostras autocoletadas pelas mulheres em suas residências e espécimes coletadas por médicos ginecologistas nos ambulatórios de suas cidades.

4.2 Área do estudo

O estudo foi realizado em cinco cidades do interior do Ceará, ou seja, Crato, Redenção, Ibiapina, Pedra Branca e Sobral. Estas desenvolvem ações de prevenção de câncer de colo uterino, regularmente, contando com a parceria das agentes comunitárias de saúde (ACS). As mulheres elegíveis da população destas cidades foram submetidas, na mesma semana, a coleta de material cérvico-vaginal por profissional médico ginecologista e autocoleta no domicílio de espécime cérvico-vaginal para realização de teste para HPV por Captura Híbrida.

4.3 População do estudo

A amostra inicial foi composta de mulheres de cinco municípios do interior do Ceará, que foram inicialmente visitadas pelo ACS da área, onde receberam informações necessárias para adesão voluntária ao estudo. Estas mulheres fizeram autocoleta de espécime cérvico-vaginal no próprio domicílio para realização da Captura Híbrida para HPV. A seguir, no centro de saúde local, o médico ginecologista realizou uma segunda coleta de espécime cérvico-vaginal para realização da Captura Híbrida e colpocitologia clássica (Papanicolaou). Também foram realizados os exames de colposcopia e, quando necessário, coletada amostra para histopatológico. Estes exames, que seguem a rotina da prevenção do câncer de colo uterino, visaram a garantia do acesso a todos os métodos diagnósticos e terapêuticos as mulheres que aderiram ao estudo.

4.4 Formação das equipes dos municípios

Foram selecionados médicos ginecologistas das cinco cidades participantes pela motivação intrínseca, por reunirem as competências necessárias ao estudo e por possuírem as condições de trabalho ideais. As tarefas de cada investigador participante foram repassadas em reunião no IPCC com o investigador principal.

Os ACS foram selecionados pelo investigador local, levando-se em consideração à distância entre sua área de abrangência e o posto médico onde deverá ser realizada a coleta por médico. Os ACS selecionados foram instruídos em uma única oportunidade pelo médico de sua cidade através de folder explicativo e o estojo contendo a escovinha, um tubo cilíndrico de plástico com tampa contendo o meio líquido para realização da coleta do material. A estes ACS foram ensinados a:

- Descrever para a paciente de modo sucinto, porém claro, o objetivo do exame novo que está sendo testado;
- Perguntar sobre a data do último exame de prevenção;
- Orientar as mulheres sobre a necessidade de: não estar no período menstrual; não ter relação sexual na véspera do exame; não usar cremes vaginais nos três dias que antecedem o exame; e não fazer asseio antes da autocoleta.
- Entregar o kit de autocoleta, previamente identificado com nome da cliente e aguardar o retorno do material coletado. Caso não seja possível efetuar a coleta naquele dia, agendar a próxima visita (não deixar o tubo com a paciente).
- Agendar o dia do exame com o profissional médico (lembrar de perguntar sobre período provável da próxima menstruação, para não agendar durante esse período);
- Agradecer a participação e cooperação da mulher e dispor-se a retornar com os resultados dos exames realizados;
- Registrar o número de mulheres que não aceitaram participar assim como os motivos;

- Providenciar o transporte do exame para a unidade de saúde receptora.

4.5 Critérios de elegibilidade

4.5.1 Inclusão

Foram incluídas nesse estudo mulheres que preencheram todos os critérios listados abaixo:

- Residir em uma das cidades selecionadas, em área assistida pelo ACS;
- Ter atividade sexual;
- Ter último exame preventivo realizado há mais de seis meses;

4.5.2 Exclusão

Foram excluídas do estudo mulheres que apresentarem pelo menos um dos seguintes critérios:

- Ser virgem;
- Ter sido submetida a histerectomia total;
- Estar com gravidez em curso;
- Recusar em participar do estudo.

4.6 Autocoleta

A etapa inicial para encaminhar a autocoleta é a seleção de ACS em cada uma das cinco cidades participantes. Essa seleção foi realizada pelo médico colaborador local, que também foi responsável pelo treinamento dos ACS. Estes agentes munidos com folhetos explicativos faziam o recrutamento, davam as explicações necessárias para a autocoleta e agendavam o exame com o médico ginecologista das cinco cidades.

Instruções detalhadas podem ser encontradas no Guia de Orientação de Autocoleta (Anexo A).

Na coleta de material para Captura Híbrida foi utilizado o estojo o conjunto da Digene, composto por:

- Um tubo plástico tampado incluindo 1 ml de solução conservadora e contendo externamente rótulo para se anotar a data da coleta e dados de identificação do médico e da paciente;
- Uma escova com haste longa.

Instruções para coleta:

1. A mulher deve estar em abstinência sexual desde o dia anterior à coleta e não estar no período menstrual;
2. Não efetuar exame digital (toque), colposcopia ou assepsia prévia;
3. A presença de sangue (não menstrual) ou de conteúdo vaginal alterado não altera o resultado;
4. A coleta de citologia cérvico-vaginal deve preceder a da Captura Híbrida;
5. Para a colpocitologia, inserir toda a escova no canal cervical e rodá-la cinco vezes no sentido horário. Com a espátula de Ayre coletar material da ectocérvix e fundo vaginal;
6. Efetuar o esfregaço na lâmina citológica única, sendo que a parte próxima a identificação deve conter o material obtido com a espátula e, na parte distal, aquele proveniente da escova;
7. Introduzir a lâmina citológica na solução fixadora;
8. Para realização da Captura Híbrida, também se deve coletar material da ectocérvix com a escova;
9. Imediatamente após a coleta inserir a escova no tubo, dentro da solução tampão;
10. Quebrar a haste da escova;
11. Fechar o tubo;
12. Agitar o coletor durante aproximadamente 30 segundos para homogeneizar a amostra.

4.7 Leitura de lâminas para citologia oncótica

As lâminas foram lidas localmente nas cidades que dispunham de infra-estrutura para fazer ou enviadas semanalmente para o Instituto de Prevenção de Câncer do Ceará (IPCC), por malote, onde foram lidas na rotina daquele serviço, sem que os avaliadores soubessem que as lâminas eram da pesquisa. Amostras aleatórias de lâminas das cidades que fizeram sua própria leitura foram relidas no IPCC para controle de qualidade da leitura local.

4.8 Coleta de material cérvico-vaginal por médico ginecologista

A coleta de material cérvico-vaginal feita pelo médico ginecologista obedeceu sempre à ordem de colher inicialmente citologia oncótica a fim de não prejudicar a qualidade do esfregaço de Papanicolaou e, posteriormente, realizou-se a coleta para Captura Híbrida. Para citologia oncótica, os serviços utilizaram a metodologia que rotineiramente utilizam e foi preparada uma lâmina por paciente.

4.9 Realização do teste de Captura Híbrida

O material coletado para Captura Híbrida nas cinco cidades participantes foi processado no Laboratório Central da Digene do Brasil em São Paulo, sob a supervisão da Dra Eliane Taromaru. E o encaminhamento foi semanal, por malote.

A Captura Híbrida é um teste de hibridização molecular, com amplificação do sinal dos híbridos formados, que são detectados através de reação enzima \leftrightarrow substrato e leitura por quimioluminescência. Reagindo com sonda gênica específica o material para análise forma híbridos de RNA/DNA que são Capturados por anticorpos que revestem as paredes de tubos ou micro-placa. A seguir, os híbridos imobilizados reagem com anticorpos específicos conjugados a fosfatase alcalina formando substrato estável que é posteriormente detectado por quimioluminescência ultra-sensível.

- Liberação de ácidos nucléicos

Os espécimes são combinados com uma solução básica que promove a desnaturação das bactérias ou vírus e liberando ambas fitas do DNA. Nenhuma preparação inicial do espécime é necessária.

- Mescla sondas de RNA com o DNA alvo

DNA alvo combina com específicas sondas de RNA criando híbridos RNA-DNA (reação com sonda de RNA específico para o agente infeccioso pesquisado)

- Captura Híbrida

Múltiplos híbridos RNA-DNA dentro de uma fase sólida encapsulada com anticorpos de Captura universal específicos para híbridos RNA-DNA.

(Captura desses híbridos por anticorpos monoclonais, com formação de complexos imobilizados na parede do tubo).

- Qualificar para detecção

É feita a adição de anticorpo anticomplexo anticorpo RNA-DNA conjugados à enzima fosfatase alcalina. Resultando sinal que pode ser amplificado em pelo menos 3000 vezes.

- Leitura

A fosfatase alcalina carregadora é detectada com um substrato dioxane quimioluminescente. A partir da clivagem pela fosfatase alcalina, o substrato produz luz que é medida com um luminômetro em unidades relativas de luz (RLU).

A leitura é totalmente automatizada. Os valores lidos pelo quimioluminômetro são transmitidos a um computador, dotado de software específico, que analisa os números recebidos e faz os cálculos de validação do ensaio e a quantificação dos controles positivos, negativos e amostras. É importante também destacar que o software executa o relatório final do teste e sua impressão, não havendo margem de erro nos cálculos. A luz é medida pelo quimioluminômetro DML 2000 em RLU (Relative Light Units).

4.10 Logística do transporte e dinâmica do encaminhamento do material coletado

4.10.1 Material coletado por médico

As amostras cervicais podem ser mantidas e transportadas à temperatura ambiente por até duas semanas. Armazenar entre dois a 8° C quando no laboratório.

4.10.2 Autocoleta domiciliar

Após o recrutamento das mulheres pelos agentes comunitários de saúde, foram dadas as explicações necessárias utilizando um material explicativo (em anexo). Na manhã seguinte os ACS iam até as casas das mulheres elegíveis portando o conjunto com escovinha e tubo com o meio líquido, checavam as condições de eleição novamente para excluir aquelas que estavam no período menstrual ou inadvertidamente praticado sexo na noite anterior. Os ACS entregavam o material, tiravam as dúvidas que acaso persistiam repetindo as instruções e aguardavam na sala enquanto as mulheres coletavam nos seus domicílios o espécime. O material era devidamente guardado, encaminhado para a unidade local armazenar e ao final de uma semana era encaminhado ao IPCC.

4.11 Amostra

A amostra foi constituída por mulheres elegíveis e voluntárias, cadastradas inicialmente em suas residências pelo agente comunitário de saúde (ACS) e atendidas no período de agosto a dezembro de 2002 nos principais postos de saúde de cinco municípios cearenses.

4.12 Análise estatística

4.12.1 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Serão comparados os resultados obtidos pela Captura Híbrida através de coleta realizada pelo médico ginecologista e a autocoleta domiciliar.

Teste da Captura Híbrida:

Positivo: $RLU/PCB \geq 1$

Negativo: $RLU/PCB < 1$

Teste Padrão Ouro:

Padrão Ouro negativo = negativo na colposcopia

Padrão Ouro negativo = colposcopia positivo, histopatológico negativo.

Padrão Ouro positivo = positivo no histopatológico

4.12.2 COMPARAÇÃO DA ACURÁCIA DOS TESTES:

A prevalência de HPV de alto risco na população estudada está apresentada adiante com os respectivos intervalos de confiança de 95%, por cidade, por faixa etária e com suas respectivas cargas virais. Fatores de risco associados com a presença de HPV serão avaliados através de modelo de regressão logística múltipla.

A análise da concordância entre os dois métodos de coleta será obtida através do teste de McNemar e do teste estatístico Kappa. Inicialmente, será avaliada a concordância entre os testes de Captura Híbrida nas cinco cidades e, posteriormente, considerando-se todos os testes conjuntamente.

A intensidade de concordância entre os dois testes será avaliado pelo coeficiente de Kappa (K) para descontar a concordância esperada pelo acaso.

Em seguida aplicaremos os critérios de interpretação propostos por Landis JR e Koch GG da tabela abaixo:

Valores de Kappa	Interpretação
< 0	Nenhuma concordância
0 – 0,19	Concordância pobre
0,20 – 0,39	Concordância razoável
0,40 – 0,59	Moderada concordância
0,60 – 0,79	Concordância muito boa
0,80 – 1,00	Concordância quase perfeita

Fonte: Landis JR, Koch GG. *The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics* 1977; 33: 159-174

Serão utilizados o índice de Youden e a curva ROC (Receiver Operator Characteristic) para avaliar o desempenho de cada teste utilizado

Índice de Youden:

$$J = S + E - 1$$

Foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences - SPSS - for Windows* 10.0 para entrada de dados e análise estatística.

4.13 Considerações éticas

As pacientes receberam informações por escrito a respeito dos objetivos deste estudo, com linguagem clara e simples. Após a leitura, feitos os esclarecimentos necessários para a entrada voluntária no presente estudo, as mulheres assinaram e guardaram uma cópia consigo.

Como a maioria das participantes desse estudo era de baixa escolaridade ou analfabeta, os objetivos dessa pesquisa foram explicados, em linguagem simples, pelos ACS. Neste caso, o consentimento foi verbal.

O presente protocolo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal do Estado do Ceará (Comepe).

4.14 Financiamento

Esta pesquisa desenvolveu-se através de parceria firmada pela Coordenação Estadual de Prevenção ao câncer ginecológico, o Instituto de Prevenção ce Câncer do Ceará e a DIGENE do Brasil.

Não houve remuneração de pesquisadores ou coordenadores da pesquisa, ou seja, todos trabalharam de forma voluntária e em seus locais de trabalho.

A DIGENE do Brasil fez doação de todo o material necessário para a realização da Captura Híbrida, assim como promoveu a leitura do material coletado.

A Secretaria da Saúde do Ceará realizou, através de suas unidades próprias e as parcerias municipais, a logística de coleta, transporte, leitura, devolução de resultados a todos as clientes que realizaram a Captura Híbrida, a citologia ou histopatológico.

A Secretaria da Saúde do Ceará garantiu, através da sua rede própria de serviços, o tratamento das pacientes envolvidas neste trabalho.

5- RESULTADOS

5- RESULTADOS

O perfil das 878 mulheres participantes do estudo será apresentado nas tabelas a seguir:

Tabela 1 - Distribuição das mulheres por município de coleta

Municípios de coleta	Número de casos	%
Crato	232	26,4
Pedra Branca	231	26,3
Sobral	217	24,7
Redenção	143	16,3
Ibiapina	55	6,3
Total	878	100,0

As idades das mulheres variaram de 15 a 69 anos, sendo que a idade média foi de 32,4 anos com um desvio padrão igual a 8,9 anos. Verificaram-se 551 mulheres com idade menor ou igual a 35 anos e 327 com idade superior a 35 anos. Das mulheres recrutadas, 23 (2,6%) tiveram mais de quatro parceiros sexuais, 871 tiveram menos de quatro parceiros (97,4%) e a media geral foi de 1,44 parceiros com um desvio padrão de 1,1 parceiros.

Tabela 2 - Distribuição das mulheres em função da idade de início da atividade sexual

Idade do início da atividade sexual	Número de casos	%
=< 17	432	49,2
> 17	446	50,8
Total	878	100,0

A tabela 2 mostra que a metade das mulheres do estudo (50,8%) iniciou a atividade sexual com 18 anos ou mais. Nos dados gerais, a amplitude da idade do início da atividade sexual variou de 10 a 40 anos de idade com média de 18,3 anos e um desvio padrão de 4,0 anos.

As 878 mulheres foram submetidas na mesma semana a autocoleta domiciliar da Captura Híbrida e ao atendimento com médico ginecologista em consultório, sendo

submetidas a seguinte seqüência de exames: citologia oncótica (Papanicolaou), Captura Híbrida, colposcopia sistemática e biopsia dirigida se necessário.

Do total de mulheres examinadas 471 (53,6%) tiveram os quatro exames negativos; 157 (17,9%) tiveram somente os dois testes de Captura Híbrida positivos; 72 (8,2%) tiveram apenas o teste da autocoleta da Captura Híbrida positivo; 55 (6,3%) tiveram somente a colposcopia com alterações; 39 (4,4%) tiveram os resultados positivos para as duas coletas de Captura Híbrida e também tiveram colposcopia positiva e citologias negativas; e 8 (0,9%) mulheres examinadas tiveram apenas as citologias positivas. A positividade para os quatro testes aconteceu em 8 (0,9%) de todas as mulheres examinadas.

Tabela 3 - Distribuição das mulheres em função da avaliação da amostra para o exame citológico

Citologia: avaliação da amostra	Número de casos	%
Não Especificada	4	0,5
Satisfatória	660	75,2
Limitada	196	22,3
Insatisfatória	18	2,1
Total	878	100,0

Tabela 4 - Distribuição colpocitologia da amostra do exame citológico

Diagnóstico da citologia	Número de casos		% válida	
Negativo	829		96,8	
Positivo	Baixo grau(*)	27	24	2,8
	Alto Grau	3	3	0,4
	Total válido	856	100,0	

(*) baixo grau = baixo grau + ASCUS + AGUS

Pela citologia, em função dos 856 (96,8%) exames válidos, a prevalência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero nos municípios estudados foi de 3,2%.

Tabela 5 - Distribuição dos resultados dos testes da Captura Híbrida na coleta médica

Diagnóstico: Captura Híbrida /coleta médica	Número de casos	%
Negativo	627	71,4
Positivo (*)	251	28,6
Total	878	100,0

(*) positivo: RLU/PCB \geq 1

Pela Captura Híbrida por coleta médica, a prevalência do Papilomavirus humano no colo do útero foi de 28,6%, nos municípios pesquisados.

Tabela 6 - Distribuição das mulheres em função do diagnóstico da Captura Híbrida na autocoleta.

Diagnóstico: Captura Híbrida/autocoleta	Número de casos	%
Negativo	581	66,2
Positivo (*)	297	33,8
Total	878	100,0

(*) positivo: RLU/PCB \geq 1

Pela Captura Híbrida na autocoleta, a prevalência do Papilomavirus humano no colo uterino nos municípios da pesquisa foi estimada em 33,8%.

Quadro 1 - Valores descritivos do RLU/PCB da coleta médica e autocoleta.

	n casos	Média	dp	mínimo	mediana	máximo
RLU/PCB da coleta médica	878	43,10	229,27	0,14	0,64	2326,02
RLU/PCB da autocoleta	878	52,92	249,89	0,19	0,72	2933,55

Em conformidade com o quadro 1, os valores do RLU/PCB pela coleta médica variaram entre 0,14 e 2326,02 e na autocoleta entre 0,19 e 2933,55. Em média (dp) o valor do RLU/PCB pela coleta médica e pela autocoleta foram 43,10 (229,27) e 52,92 (249,89), respectivamente. O coeficiente de variação observado do RLU/PCB para a coleta médica e autocoleta foram, respectivamente, 531,96% e 472,23%, o que mostra um alto padrão de variabilidade em ambas as medidas, embora um pouco inferior na autocoleta.

Tabela 7 - Distribuição do diagnóstico da citologia das mulheres em função do diagnóstico da Captura Híbrida na coleta médica

Diagnóstico: Captura Híbrida coleta médica	Diagnóstico: citologia					
	Normal/ Negativo	ASCUS	AGUS	Baixo Grau	Alto Grau	Não Especificada /Insatisfatória
Negativo	603	7	0	4	0	16
Positivo(*)	227	6	1	6	2	6
Total	830	13	1	10	2	22

(*) positivo: RLU/PCB \geq 1

Tabela 8 - Distribuição do diagnóstico da citologia das mulheres em função do diagnóstico da Captura Híbrida na autocoleta.

Diagnóstico: Captura Híbrida Coleta médica	Diagnóstico: citologia					
	Normal/ Negativo	ASCUS	AGUS	Baixo Grau	Alto Grau	Não Especificada /Insatisfatória
Negativo	600	7	0	4	0	16
Positivo (*)	229	6	1	6	3	6
Total	829	13	1	10	3	22

(*) positivo: RLU/PCB \geq 1

Tabela 09 - Relação dos testes da Captura Híbrida na coleta médica e Captura Híbrida na coleta médica

Diagnóstico da Captura Híbrida_ Autocoleta	Diagnóstico da Captura Híbrida_ Coleta médica				Total	
	negativo		positivo		Número de casos	%)
	Número de casos	%)	Número de casos	%)		
Negativo	546	62,2%	35	4,0%	581	66,2%
Positivo	81	9,2%	216	24,6%	297	33,8%
Total	627	71,4%	251	28,6%	878	100,0%

Teste MacNemar ; $p < 0,001$

Índice de Kappa = 0,693; erro padrão = 0,026

Pelo teste de McNemar ($p < 0,001$), existe diferença significativa na prevalência de DNA-HPV obtido nos testes de Captura Híbrida na coleta médica e Captura Híbrida na autocoleta, sendo que, neste estudo observou-se uma maior prevalência de casos positivos de DNA-HPV no colo uterino na Captura Híbrida por autocoleta.

Quanto à concordância nos resultados obtidos pelos testes de Captura Híbrida na coleta médica e Captura Híbrida na autocoleta (tabela 09), pelo coeficiente de Kappa estima-se uma concordância igual a $\kappa = 0,693$ com um erro padrão igual a 0,026.

Entre os dois testes de Captura Híbrida nota-se que 13,2% (116/878) de diagnósticos foram discordantes; dos 251 casos positivos de Captura Híbrida na coleta médica, 13,9% foram diagnosticados como negativos na autocoleta, enquanto que dos 297 diagnósticos positivos da autocoleta, 27,3% foram negativos na coleta médica.

O risco de discordância entre os testes da Captura Híbrida pela coleta médica e autocoleta é de 2,31 (81/35), isto é, a chance de se encontrar resultados negativos / positivos é 2,31 vezes a de encontrar resultado positivo / negativo na relação Captura Híbrida coleta médica / autocoleta.

Tabela 10 - Distribuição do diagnóstico histopatológico da amostra

Diagnóstico histopatológico(*)	Número de casos	%
Normal	2	1,7%
Cervicite Crônica	55	45,8%
Baixo Grau	54	45,0%
Alto Grau	8	6,7%
Carcinoma	1	0,8%
Total colposcopia positiva	120	100,0%

(*) realizado apenas para pacientes com colposcopia positiva

Esta tabela mostra que no grupo de amostras dos cinco municípios do Ceará que foram positivas pela colposcopia, 7,5% também foram positivas pelo histopatológico, com diagnóstico de lesões de alto grau/carcinoma.

Tabela 11 - Distribuição das mulheres em função do diagnóstico histopatológico

Diagnóstico histopatológico (1)		Número de casos	%
Negativo(*)		57	47,5
Positivo	Baixo grau	54	45,0
	Alto grau/carcinoma	9	7,5
Total		120	100,0

(*): Negativo = normal + Cervicite Crônica

(1) Realizado apenas para pacientes com colposcopia positiva

No grupo de amostras que foram positivas pela colposcopia, 52,5% também foram positivas pelo histopatológico para as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero.

Tabela 12 - Distribuição das mulheres em função do diagnóstico do padrão ouro

Diagnóstico do padrão ouro		Número de casos	%
Negativo(*)		815	92,8
Positivo	Baixo grau	54	6,2
	Alto grau / carcinoma	9	1,0
Total		878	100,0

(*): Negativo = normal + cervicite crônica

Definido o teste padrão ouro para detecção precoce de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero em função dos resultados do histopatológico e da colposcopia:

Padrão Ouro negativo = negativo na colposcopia

Padrão Ouro negativo = positivo na colposcopia, porém negativo no histopatológico

Padrão Ouro positivo = positivo no histopatológico

Pelo padrão ouro, a prevalência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero na população estudada foi de 7,2%.

Tabela 13 - Distribuição das mulheres por faixa etária em função do diagnóstico do padrão ouro

Diagnóstico do Padrão Ouro		Idade da mulher			
		≤ 30 anos		> 30 anos	
		Número de casos	%	Número de casos	%
Negativo		367	91,3%	448	94,1%
Positivo	Baixo grau	35	8,7%	28	5,9%
	Alto grau/carcinoma	32	8,0%	22	4,6%
		3	0,7%	6	1,3%
Total		402	100,0%	476	100,0%

Tabela 14 - Distribuição das mulheres em função do diagnóstico do padrão ouro por faixa etária

Diagnóstico do Padrão Ouro	Idade da mulher			
	≤ 30 anos		> 30 anos	
	Número de casos	%	Número de casos	%
Positivo	35	8,7%	28	5,9%
Negativo	367	91,3%	448	94,1%
Total	402	100,0%	476	100,0%

Teste Exato de Fisher ; p = 0,116

Quadro 2 - Análise da regressão logística para a prevalência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero em função da idade das mulheres

Efeito	Parâmetros estimados	ep	Wald	gl	p
Idade	-0,040	0,016	6,429	1	0,011
Constante	-1,307	0,492	7,056	1	0,008

No quadro 2, pela regressão logística, usando a estatística de Wald, encontrou-se que a prevalência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero depende da idade das pacientes (p=0,011) e, ainda, a medida que aumenta a idade da mulher a prevalência das lesões tende a diminuir.

Tabela 15 - Distribuição das mulheres estratificada por faixa etária em função do diagnóstico do padrão ouro

Diagnóstico do padrão ouro	Faixa etária	
	≤ 28 anos Número de casos	> 28 anos Número de casos
Positivo	33	30
Negativo	299	516
Total	332	546

Teste Exato de Fisher ; p = 0,015

Quadro 3 - Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança para a positividade do diagnóstico em função da faixa etária das mulheres.

Faixa etária	RR	IC com 95% de confiança
≤ 28 anos	1,809	[1,125 ; 2,910]
> 28 anos	1,000	

Pela tabela 15 e quadro 3 nota-se que existe associação entre as faixas etárias das mulheres e o resultado do padrão ouro (p=0,015), sendo que a chance de uma mulher com idade ≤ 28 anos ter lesões é igual a 1,809 vez a chance de uma mulher na faixa etária > 28 anos ter o mesmo diagnóstico, isto é, aumenta em 0,809 vez a chance.

Tabela 16 - Diagnóstico da Captura Híbrida na coleta médica x distribuição das mulheres em função do diagnóstico estratificado do padrão ouro

Padrão Ouro	Diagnóstico da Captura Híbrida Coleta médica			
	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
Negativo	212	84,5%	603	96,2%
Baixo grau	31	12,4%	23	3,7%
Alto grau / carcinoma	8	3,2%	1	0,2%
Total	251	100,0%	627	100,0%

(1) Captura Híbrida + : RLU/PCB >= 1

Pela tabela 16, das mulheres que tiveram diagnósticos negativos pela Captura Híbrida da coleta médica 0,2% delas possuía lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero de alto grau e 3,7% de baixo grau.

Tabela 17 - Distribuição das mulheres em função do diagnóstico do padrão ouro X diagnóstico da Captura Híbrida na coleta médica

Resultado do Padrão Ouro	Diagnóstico da Captura Híbrida na Coleta médica			
	Positivo		Negativo	
	Número de casos	%	Número de casos	%
Positivo	39	15,5%	24	3,8%
Negativo	212	84,5%	603	96,2%
Total	251	100,0%	627	100,0%

Teste Exato de Fisher ; $p < 0,001$

Quadro 4 - Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança para a positividade do diagnóstico em função da Captura Híbrida na coleta médica.

Captura Híbrida na coleta médica	RR	IC com 95% de certeza
Positivo	4,059	[2,494 ; 6,606]
Negativo	1,000	

Pela tabela 17 e quadro 4 verifica-se que existe associação entre o resultado da Captura Híbrida da coleta médica e o resultado do teste ouro ($p < 0,001$), sendo que no grupo de mulheres que possuem resultado positivo na Captura Híbrida da coleta médica a chance de ter resultado positivo no teste ouro é 4,059 vezes mais do que se ter a coleta médica negativo com o padrão ouro positivo.

Quadro 5 - Sensibilidade, especificidade, valor de predição positiva (VPP), valor de predição negativa (VPN), falso positivo (FP); falso negativo (FN) ; valor de predição (VP) ; razão de verossimilhança positiva (VRP); razão de verossimilhança negativa (VRN) para diagnóstico de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero em função da Captura Híbrida na coleta médica tomando a prevalência de câncer igual a 7%.

Captura Híbrida	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	FP	FN	VP	RVP	RVN
Coleta médica	61,9%	74,0%	15,6%	96,2%	84,4%	3,8%	73,1%	2,380	0,515

No quadro 5 tomando-se como base a prevalência de lesões Pré-neoplásicas e neoplásicas igual a 7,2%, uma mulher que na Captura Híbrida por coleta médica teve resultado negativo a chance de ela ter lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero pelo teste ouro é de (FN) 3,8%. Enquanto que 15,6% (VPP) tiveram resultado positivo na coleta médica.

Ainda de acordo com o quadro 5, no grupo de mulheres com lesões pré-neoplásicas a chance de encontrar uma mulher com teste positivo na Captura Híbrida por coleta médica é igual a 2,380 vezes de se encontrar uma mulher com o mesmo resultado no grupo de mulheres sem lesões.

Tabela 18 - Distribuição das mulheres em função do diagnóstico do padrão ouro X diagnóstico da Captura Híbrida na autocoleta.

Padrão Ouro	Diagnóstico da Captura Híbrida na Autocoleta			
	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
Negativo	256	86,2%	559	96,2%
Baixo Grau	33	11,1%	21	3,6%
Alto Grau/ Carcinoma	8	2,7%	1	0,2%
Total	297	100,0%	581	100,0%

Tabela 19 - Distribuição das mulheres em função do diagnóstico do Padrão Ouro X Diagnóstico da Captura Híbrida na autocoleta.

Resultado do Padrão Ouro	Diagnóstico da Captura Híbrida na Autocoleta			
	positivo		negativo	
	Número de casos	%	Número de casos	%
Positivo	41	13,8%	22	3,8%
Negativo	256	86,2%	559	96,2%
Total	297	100,0%	581	100,0%

Teste Exato de Fisher ; $p < 0,001$

Pela tabelas 18 e 19, das mulheres que tiveram diagnósticos negativos pela Captura Híbrida na autocoleta, 0,2% delas possuíam lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero de alto grau /carcinoma e 3,6% possuíam lesão de baixo grau pelo padrão ouro.

Quadro 6 - Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança para a positividade do diagnóstico em função da Captura Híbrida na autocoleta.

Captura Híbrida na autocoleta	RR	IC com 95% de confiança
Positivo	3,646	[2,214 ; 6,003]
Negativo	1,000	

Pela tabela 19 e quadro 6 verifica-se que existe associação entre o resultado da Captura Híbrida na autocoleta e o resultado do teste ouro ($p < 0,001$), sendo que no grupo de mulheres que possuem resultado positivo na Captura Híbrida da autocoleta a chance de ter resultado positivo no teste ouro é 3,646 vezes a chance de ter esse mesmo resultado nas que tiveram resultado negativo na Captura Híbrida autocoleta.

Quadro 7 - Sensibilidade, especificidade, valor de predição positiva (VPP), valor de predição negativa (VPN), falso positivo (FP); falso negativo (FN) ; valor de predição (VP) ; razão de verossimilhança positiva (VRP); razão de verossimilhança negativa (VRN) para diagnóstico de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero em função da Captura Híbrida na autocoleta.

Captura Híbrida	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	FP	FN	VP	RVP	RVN
Autocoleta	65,1%	68,6%	13,8%	96,2%	86,2%	3,8%	68,3%	2,072	0,509

Assim, pelo quadro 7, considerando a prevalência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas igual a 7,2%, uma mulher que na Captura Híbrida por autocoleta teve resultado negativo a chance de ela ter lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero pelo teste ouro é de (FN) 3,8%, enquanto que, aquela que na Captura Híbrida autocoleta tiveram resultado positivo esse percentual é de 13,8%. Ainda, pelo mesmo quadro, no grupo de mulheres com lesões a chance de encontrar uma mulher com teste positivo na Captura Híbrida autocoleta é igual a 2,072 vezes de se encontrar uma mulher com o mesmo resultado no grupo de mulheres sem lesões, enquanto que, no grupo de mulheres sem lesões a chance de se encontrar uma com teste negativo na Captura Híbrida autocoleta é igual a 1,964 vez de se encontrar no grupo de mulheres com lesões uma mulher com teste negativo na Captura Híbrida autocoleta.

Quadro 8 - Quadro resumo da sensibilidade, especificidade, valor de predição positiva (VPP), valor de predição negativa (VPN), falso positivo (FP); falso negativo (FN) ; valor de predição (VP) ; razão de verossimilhança positiva (VRP); razão de verossimilhança negativa (VRN) para diagnóstico de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero em função da citologia; Captura Híbrida na coleta médica, autocoleta tomando a prevalência de câncer igual a 7,2%.

Teste	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	FP	FN	VP	RVP	RVN
Citologia	18,3%	98,0%	41,4%	93,9%	58,6%	6,1%	92,3%	9,121	0,833
Coleta médica	61,9%	74,0%	15,6%	96,2%	84,4%	3,8%	73,1%	2,380	0,515
Autocoleta	65,1%	68,6%	13,8%	96,2%	86,2%	3,8%	68,3%	2,072	0,509

Quadro 9 - Comparação da sensibilidade; especificidade dos testes; citologia ; Captura Híbrida da coleta médica e autocoleta para diagnóstico para lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero.

	Testes			p
	Citologia	Captura Híbrida /CM	Captura Híbrida/AC	
Sensibilidade (n=60)(1)	18,3%	63,3%		< 0,001
Especificidade (n=796)(2)	98,0%	73,0%		< 0,001
Sensibilidade (n=60)(1)	18,3%		66,7%	< 0,001
Especificidade (n=796)(2)	98,0%		68,7%	< 0,001
Sensibilidade (n=63)		61,9%	65,1%	0,688
Especificidade (n=815)		74,0%	68,6%	< 0,001

(1) Total de casos válidos positivos na citologia

(2) Total de casos válidos negativos na citologia

A especificidade do teste da Captura Híbrida da coleta médica difere significativamente do da Captura Híbrida da autocoleta ($p < 0,001$), pois segundo os dados observados, estima-se que a Captura Híbrida coleta médica é mais específica, mas nada leva a crer que a sensibilidade entre estes testes difere significativamente ($p = 0,688$), embora no grupo de mulheres com lesões o percentual observado de positividade na autocoleta seja um pouco superior que o da coleta médica.

Tabela 20 - Distribuição das mulheres em função dos diagnósticos obtidos Captura Híbrida/coleta médica, Captura Híbrida/autocoleta e diagnóstico do padrão ouro

Captura Híbrida(1)		Teste Padrão Ouro								Total	
		Baixo grau		Alto grau/Carcinoma		Positivo		Negativo			
		n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
-	-	20	37,0%			20	31,7%	526	64,5%	546	62,2%
-	+	3	5,6%	1	11,1%	4	6,3%	77	9,4%	81	9,2%
+	-	1	1,9%	1	11,1%	2	3,2%	33	4,0%	35	4,0%
+	+	30	55,6%	7	77,8%	37	58,7%	179	22,0%	216	24,6%
Total		54	100,0%	9	100,0%	63	100,0%	815	100,0%	878	100,0%

(1) Captura Híbrida (coleta médica e autocoleta) positivo = RLU/PCB ≥ 1

Considerando apenas o grupo de mulheres com resultados concordantes nos testes Captura Híbrida coleta médica e Captura Híbrida autocoleta nota-se que existe associação, ($p < 0,001$) entre a distribuição dos pares concordantes positivo/negativo e a distribuição do resultado do padrão ouro positivo/negativo, sendo que a chance de se encontrar um resultado positivo no grupo de mulheres com resultados concordantes positivos é 15,789 vezes igual ao de encontrar o mesmo resultado no grupo de resultados concordantes negativos.

Considerando apenas o grupo de mulheres com resultados discordantes nos testes Captura Híbrida coleta médica e Captura Híbrida autocoleta nota-se que, segundo os dados observados, nada leva a crer que existe associação ($p = 0,180$) entre a distribuição dos pares discordantes e a distribuição do resultado do padrão ouro positivo/negativo embora, segundo exista uma prevalência de resultados positivos iguais a 13,1% no grupo de mulheres dos resultados discordantes com coleta médica positiva, enquanto que, essa prevalência é de 27,3% para o grupo de mulheres dos resultados discordantes com citologia positiva.

Tabela 21 – Comparação dos resultados obtidos dos testes da Captura Híbrida coleta médica e Captura Híbrida autocoleta

Resultados	Testes		No. de mulheres	%
	CH_Coleta médica(1)	CH_Auto-Coleta(1)		
Concordante negativo	-	-	546	62,2
Concordante positivo	+	+	216	24,6
Discordante com CM positiva	+	-	35	4,0
Discordante com AC positiva	-	+	81	9,2
Total			878	100,0%

(1) Captura Híbrida coleta médica e autocoleta positivo = RLU/PCB \geq 1

Pela tabela 21, considerando, simultaneamente, Captura Híbrida coleta médica e Captura Híbrida autocoleta identificou-se que 62,2% dos resultados foram positivos (concordante positivo) em ambos os testes e 24,6% dos resultados foram negativos (concordante negativo) em ambos os testes, totalizando 86,8% (762) pares concordantes. Quanto ao restante dos resultados observou-se que 4,0% positivos na coleta médica e negativo na autocoleta (discordante com Coleta Médica positiva) e 9,2% negativos na coleta médica e positivos na autocoleta (discordante com autocoleta positiva) totalizando 13,2% (116) pares discordantes.

Tabela 22 - Distribuição das mulheres em função dos resultados da Captura Híbrida coleta médica, autocoleta e diagnóstico do padrão ouro

Padrão Ouro	Captura Híbrida Coleta Médica (CM) e Captura Híbrida Autocoleta AC								Total	
	concordante negativo		concordante positivo		discordante com CM positivo		discordante com AC positivo			
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Positivo	20	2,3%	37	4,2%	2	0,2%	4	0,5%	63	7,2%
Negativo	526	59,9%	179	20,4%	33	3,8%	77	8,8%	815	92,8%
Total	546	62,2%	216	24,6%	35	4,0%	81	9,2%	878	100,0%

(1) Captura Híbrida coleta médica e autocoleta positivo = RLU/PCB \geq 1

Tabela 23- Distribuição das mulheres em função do resultado do diagnóstico do padrão ouro x resultados da Captura Híbrida coleta médica e autocoleta

Padrão Ouro	Captura Híbrida coleta médica (CM) e Captura Híbrida autocoleta (AC) (1)							
	concordante negativo		concordante positivo		discordante com CM positivo		discordante com AC positivo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Positivo	20	3,7%	37	17,1%	2	5,7%	4	4,9%
Negativo	526	96,3%	179	82,9%	33	94,3%	77	95,1%
Total	546	100,0%	216	100,0%	35	100,0%	81	100,0%

Teste Exato de Fisher $p < 0,001$

Teste Exato de Fisher $p = 1,000$

(1) Captura Híbrida coleta médica e autocoleta positivo = RLU/PCB ≥ 1

Quadro 10 - Risco Relativo (RR) e IC com 95% de confiança para resultados negativos no padrão ouro no grupo de pares concordantes.

Pares		RR	IC com 95%
Concordantes	Negativo	1,163	[1,092 ; 1,238]
	Positivo	1,000	

Quadro 11 - Risco Relativo (RR) e IC com 95% de confiança para resultados positivos no padrão ouro no grupo de pares concordantes

Pares		RR	IC com 95%
Concordantes	Positivo	4,676	[2,778 ; 7,871]
	Negativo	1,000	

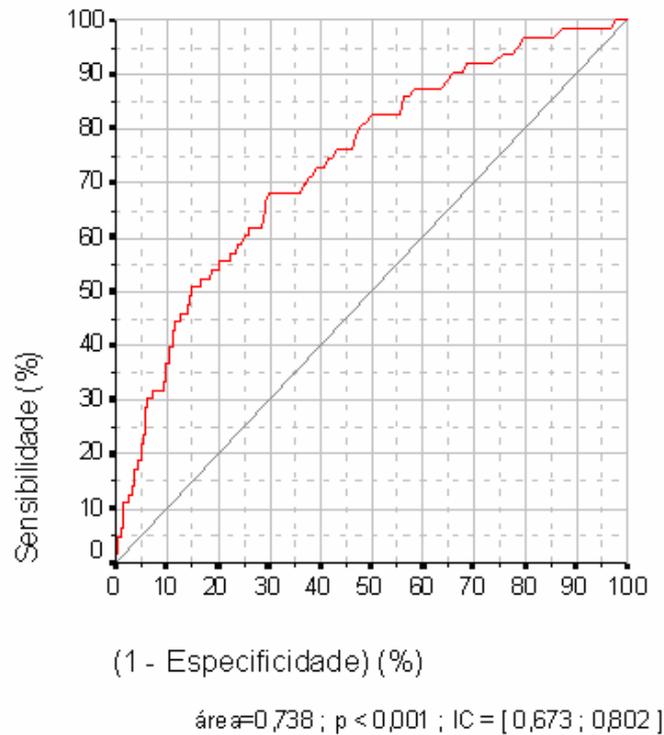
Pelas tabelas 22 e 23 pode-se afirmar que das 878 mulheres estudadas 62,2% (546) tiveram resultados negativos na Captura Híbrida coleta médica e autocoleta, sendo 96,3% (526) desses resultados também negativos pelo padrão ouro; 24,6% (216) delas apresentaram resultados positivos na Captura Híbrida coleta médica e autocoleta, sendo apenas 17,1% (37) desses resultados também positivos pelo padrão ouro; 4% (35) delas tiveram resultado positivo na Captura Híbrida coleta médica e negativo na Captura Híbrida autocoleta, sendo 94,3% (33) desses resultados negativos pelo padrão ouro; 9,2% (81) delas tiveram resultado negativo pelo Captura Híbrida coleta médica e positivo na Captura Híbrida autocoleta, sendo 95,1% (77) desses resultados negativos pelo padrão ouro.

Considerando apenas o grupo de mulheres com resultados concordantes na Captura Híbrida coleta médica e Captura Híbrida autocoleta houve associação ($p < 0,001$) entre a

distribuição dos pares concordante positivo/negativo e a distribuição do resultado do padrão ouro positivo/negativo, sendo que a chance de se encontrar um resultado positivo no grupo de mulheres com resultados concordantes positivos é 4,68 vezes igual ao de encontrar o mesmo resultado no grupo de resultados concordantes negativos.

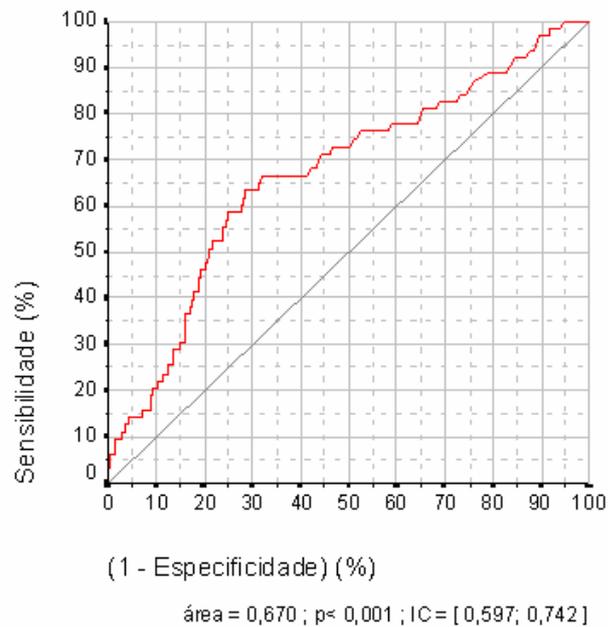
Considerando apenas o grupo de mulheres com resultados discordantes na Captura Híbrida coleta médica e Captura Híbrida autocoleta nada levou a crer que exista associação ($p=1,000$) entre a distribuição dos pares discordante e a distribuição do resultado do padrão ouro positivo/negativo embora exista uma prevalência de resultados positivos igual a 5,7% no grupo de mulheres dos resultados discordantes com coleta médica positiva, enquanto que essa prevalência é de 4,9%, para o grupo de mulheres dos resultados discordantes com autocoleta positivo.

Gráfico 1 - Curva ROC da Captura Híbrida coleta médica



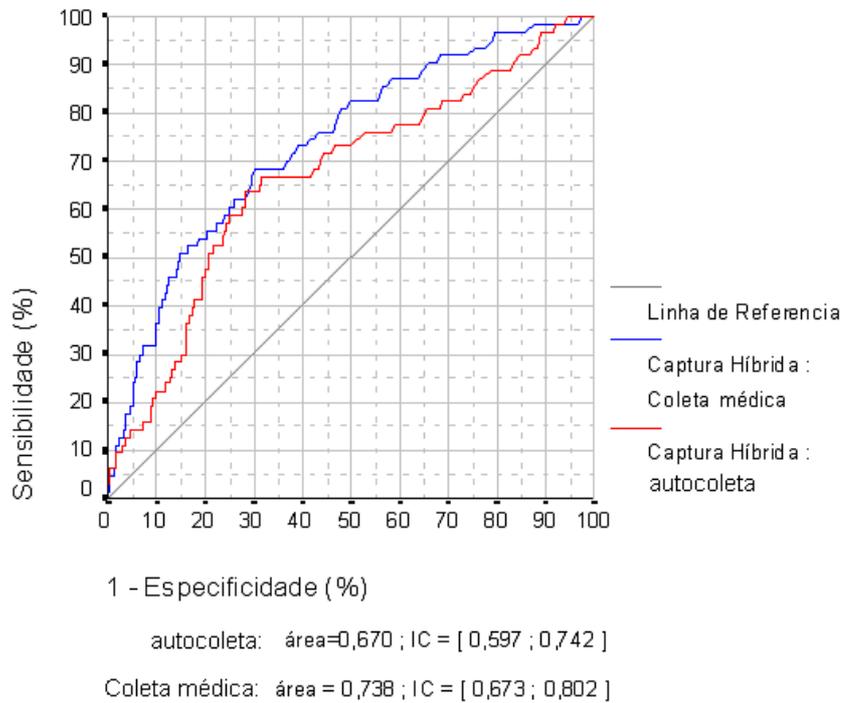
No gráfico 1 a linha pontilhada representa um teste sem valor diagnóstico cuja área assume o valor de 0,5. A linha vermelha representa o desempenho do teste da Captura Híbrida para HPV-DNA pela coleta médica e cuja área sob ela assume o valor área= 0,738, o que representa um bom desempenho diagnóstico com $p < 0,001$, e com intervalo de confiança de 95% de certeza IC= [0,673;0,802].

Gráfico 2 - Curva ROC da Captura Híbrida para a autocoleta



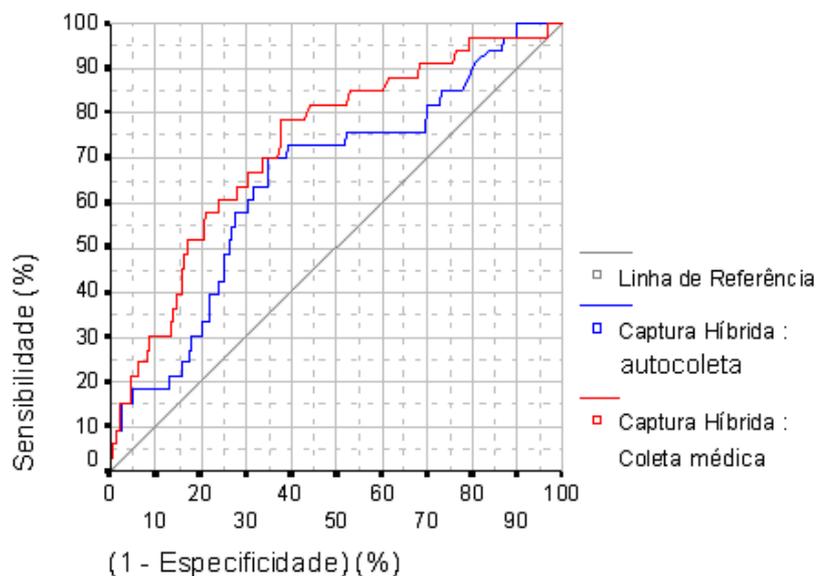
No gráfico 2 a linha pontilhada representa um teste sem valor diagnóstico cuja área assume o valor de 0,5. A linha vermelha representa o desempenho do teste da Captura Híbrida de HPV-DNA pela autocoleta, cuja área sob ela assume o valor $\text{área} = 0,670$, o que representa um bom desempenho diagnóstico com $p < 0,001$, e com intervalo de confiança de 95% de certeza $\text{IC} = [0,597; 0,742]$.

Gráfico 3 - Curva ROC da Captura Híbrida sobrepondo a coleta médica e autocoleta



No gráfico 3 tem-se a sobreposição das curvas de desempenho da Captura Híbrida coleta médica em vermelho e Captura Híbrida autocoleta em azul. De acordo com os dados observados a área da curva delimitada pela linha vermelha é igual a área=0,738 e a área delimitada pela linha azul é igual a área=0,670. A área é maior para a Captura Híbrida coleta médica. Portanto, o desempenho da Captura Híbrida HPV-DNA coleta médica mostrou-se melhor que a Captura Híbrida autocoleta.

Gráfico 4 - Curva ROC para a coleta médica e autocoleta idade ≤ 28 anos

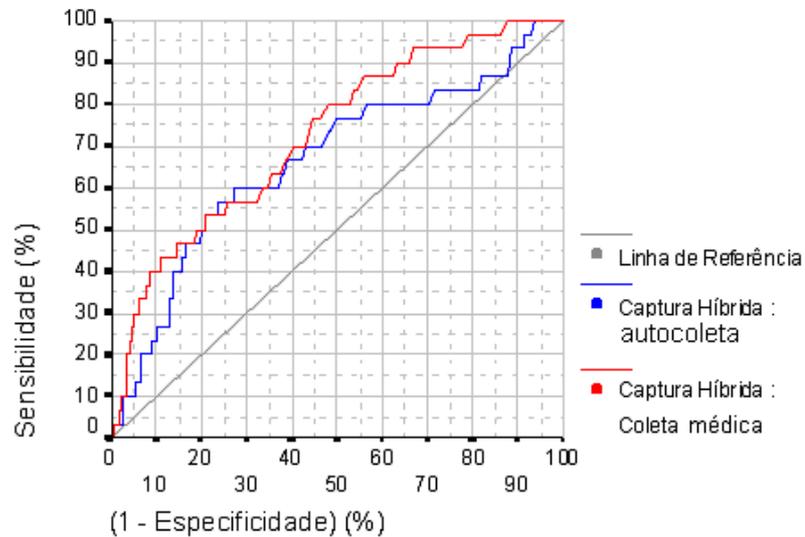


coleta médica: área=0,731 ; $p < 0,001$; IC= [0,641; 0,822]

autocoleta: área=0,654; $p = 0,004$; IC = [0,555 ; 0,753]

No gráfico 4 tem-se a sobreposição das curvas de desempenho do teste Captura Híbrida coleta médica em vermelho e Captura Híbrida autocoleta em azul para o grupo de pacientes na faixa etária \leq ou < 28 ANOS. De acordo com os dados observados a área da curva delimitada pela linha vermelha é igual a área=0,732 e a área delimitada pela linha azul é igual a área=0,654. A área é maior para o teste Captura Híbrida coleta médica. Portanto foi melhor o desempenho da coleta médica da Captura Híbrida HPV-DNA do que da CH autocoleta na faixa etária de mulheres menor ou igual a 28 anos.

Gráfico 5 - Curva ROC para a coleta médica e autocoleta idade >28 anos



coleta médica: área= 0,726; $p < 0,001$; IC = [0,634 ; 0,818]

autocoleta: área=0,665; $p = 0,002$; IC = [0,556 ; 0,775]

No gráfico 5 tem-se a sobreposição das curvas de desempenho do teste Captura Híbrida coleta médica em vermelho e Captura Híbrida autocoleta em azul para o grupo de pacientes na faixa etária > 28 anos. De acordo com os dados observados a área da curva delimitada pela linha vermelha é igual a área=0,726 e a área delimitada pela linha azul é igual a área=0,665. A área é maior para o teste Captura Híbrida coleta médica. Portanto foi melhor o desempenho da coleta médica da Captura Híbrida HPV-DNA do que da Captura Híbrida autocoleta na faixa etária de mulheres maior do que 28 anos.

6- DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A intenção principal em realizar este trabalho foi de avaliar se o teste de Captura Híbrida para DNA do Papilomavirus teria a mesma acurácia, uma vez realizado em condições adversas (autocoleta em domicílio) e realizado em boas condições (coleta por médico ginecologista nos consultórios). O intuito foi verificar se em condições reais da população, mediante informações básicas proporcionadas pelo ACS, essas mulheres poderiam realizar de forma satisfatória a autocoleta para a Captura Híbrida HPV-DNA. Subjacente a este propósito avaliou-se se a autocoleta da Captura Híbrida poderia ser uma modalidade a mais de varredura de mulheres quanto ao câncer do colo uterino no contexto da saúde pública, marcadamente em áreas onde a logística para a realização da citologia é precária ou inexistente. Com isso optou-se por um teste que pudesse ser auto-aplicado, com logística simples de distribuição, coleta e análise e que não exigisse grandes investimentos para capacitação e para a realização. O teste da Captura Híbrida se mostrou com este perfil, ressaltando-se a condição de ser processado em unidades laboratoriais de referência sem a necessidade de pessoal com treinamento intensivo.

O pessoal médico foi treinado em uma única oportunidade na sede do Instituto de Prevenção de Câncer do Ceará (IPCC) e fizeram o repasse do treinamento para os agentes comunitários de saúde (ACS) também em uma única ocasião, utilizando-se o material explicativo do próprio teste.

O recrutamento ou a inserção das mulheres no estudo foi simples, posto que cada ACS cuida de 100 famílias e tendo com estas um vínculo e uma confiança estabelecida, as estimulou para a autocoleta da Captura Híbrida para HPV-DNA, encaminhando-as, em seguida, para o centro de saúde para a realização da coleta de citologia pelo Papanicolaou.

A literatura mostra que mesmo em países desenvolvidos existem vários motivos objetivos e subjetivos para a não realização da citologia pelos médicos de família e outros

profissionais. Algumas explicações para isso incluem: inconveniência, falta de tempo, desconforto na coleta (principalmente de mulheres idosas), dificuldade profissional em lidar com a coleta e tomar a história sexual das mulheres e devido a alguns profissionais entenderem que a coleta deveria ser tomada de outro modo (WRIGHT et al., 2000).

Os dados mostraram que mulheres de 15 a 69 anos participaram do trabalho, sendo metade com menos de 30 anos (402) e a outra metade com mais de 30 anos (476). Não foi identificada associação entre a idade do início da vida sexual abaixo de 18 anos ou acima de 18 anos com o câncer do colo uterino ($p=0,687$). Em se usando regressão logística para verificar se as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas dependia do número de parceiros, também não houveram indícios de que a prevalência das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas dependesse do número de parceiros ($p=0,864$). Segundo Peto (2001) e Dores et al,(1991) existe associação do câncer invasivo do colo uterino com o início da atividade sexual e o número elevado de parceiros sexuais.

A sensibilidade obtida através da citologia foi de 18,3%, sendo a especificidade 98%. A explicação para esta sensibilidade provavelmente se deveu a quantidade de amostras classificadas como limitadas (22,3%). Na distribuição das mulheres em função do diagnóstico do padrão ouro houve discordância de 59,3% em relação a citologia. Segundo Eleutério Junior (2003) a discordância entre o diagnóstico citológico e a biopsia ocorre em cerca de 20% das vezes, sendo maior para LSIL e menor para HSIL, o que faz refletir sobre a necessidade de capacitação e revisão dos procedimentos de boas práticas na confecção das lâminas para citologia. Outra observação importante é que em 59,2% das vezes que a citologia foi negativa e o padrão ouro foi positivo, ambas as formas de coletar a Captura Híbrida (autocoleta e coleta médica) para HPV-DNA foram concordantes com o padrão ouro, ou seja, discordantes da citologia.

Quando se comparou o padrão ouro com a coleta da Captura Híbrida realizada pelo médico ginecologista houve concordância em 603 casos de testes negativos e 39 casos de

teste positivos; houve discordância de 24 casos de padrão ouro positivo e Captura Híbrida coleta médica negativa, sendo que, apenas um caso de alto grau/carcinoma que a coleta médica foi negativa para Captura Híbrida HPV-DNA. Verificou-se haver associação entre o resultado da Captura Híbrida coletada pelo médico e o resultado do padrão ouro ($p < 0,001$). Quando a coleta médica foi positiva a chance de se ter o teste ouro positivo foi de 4,059 vezes com um intervalo de confiança de 95% de certeza foi IC [2,494; 6,606].

A autocoleta de espécime para realização da Captura Híbrida para HPV-DNA quando comparado ao padrão ouro existiu concordância em 559 amostras com ambos testes negativos. Também houve concordância em 41 casos de amostras positivas para estes testes. Não houve concordância em 22 casos cujo padrão ouro foi positivo e a autocoleta para Captura Híbrida foi negativo. A autocoleta da Captura Híbrida HPV-DNA foi positivo em 256 amostras em que o padrão ouro foi negativo. Somente um caso de alto grau/carcinoma pelo padrão ouro que a autocoleta da Captura Híbrida HPV-DNA não identificou. Por outro lado, ambos os teste da Captura Híbrida foram concordantes positivos em 167 casos e o teste de colposcopia foi negativo, ou seja, o padrão ouro foi negativo. Cabe a reflexão que não foi possível avaliar quantos exames coloscópicos foram falso-negativo e apesar disto a citologia e ambas coletas para Captura Híbrida para HPV-DNA foram concordantes positivos. Na amostra tiveram sete casos em que a citologia e ambas amostras para Captura Híbrida foram positivas e a colposcopia foi negativa. Outros 159 casos em que as coletas médicas e autocoleta para Captura Híbrida HPV-DNA foram concordantes positivos e a citologia e a colposcopia foram discordantes negativos. Nesta mesma linha de reflexão, DORES et al. (1992) acompanharam, por seis meses, 21 pacientes com coilocitose no esfregaço cérvico-vaginal e que apresentavam exame coloscópico normal. Neste período, 14 delas não tiveram mais o exame citológico alterado, duas pacientes continuaram com coilocitose e apenas cinco delas passaram a apresentar alterações coloscópicas. Em outro trabalho DORES et al. (1991) acompanharam 476 pacientes com o objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica dos métodos

colposcópico, citológico e histopatológico. Estes autores concluíram serem os três métodos estatisticamente discordantes entre si, porém complementares e eficientes.

No presente trabalho analisamos a acurácia da Captura Híbrida para varredura de câncer cervical nas duas formas de coletas apresentadas: autocoleta e coleta médica.

Quando se avalia tecnologia de modo genérico, observa-se que novas tecnologias substituem as anteriores quase que sistematicamente. Porém, quando se avalia tecnologia em saúde tem se observado que as novas técnicas geralmente não são substitutivas, mas vêm geralmente para somarem-se as demais vigentes. Por isso, não se pretende com o presente estudo propor o teste de Captura Híbrida por autocoleta como substituto da coleta da citologia cervical pelo método de Papanicolaou. Propugna-se, todavia, a utilização do referido teste pela simplicidade da logística a ser implantada no sistema de saúde e porque este poderá ampliar o rastreamento da doença que tem uma prevalência relativamente alta no País, principalmente porque a nova tecnologia poderá inserir mulheres, que por razões culturais e barreiras institucionais diversas estão fora do sistema de saúde. A questão “estar fora do sistema da atenção primária”, por deficiências diversas, como de recursos materiais para coleta citológica e a própria deficiência de recursos humanos treinados para realizar tal procedimento, tem levado muitos tomadores de decisões a testar novas tecnologias para ampliar o acesso da população feminina à prevenção do câncer de colo uterino, às vezes bem simples, porém dentro das possibilidades permitidas pelo orçamento local. Cita-se o exemplo do Continente africano, onde vários países têm usado tecnologias como a observação do colo do útero a olho nu com ácido acético, tampão vaginal, coleta de Papanicolaou e autocoleta de amostra para realização da Captura Híbrida.

Um outro motivo para analisar a autocoleta de espécime cérvico-vaginal para a realização da Captura Híbrida como um teste auxiliar de rastreamento de câncer de colo uterino é a possibilidade de se ter uma resposta do custo efetividade na implantação do novo método e de se comparar com a citologia oncológica clássica (exame de Papanicolaou), cuja

logística de implementação foi vivenciada recentemente junto às ações de controle do câncer de colo uterino no Ceará. Além disso, seria possível conhecer os tipos de Papilomavirus mais prevalentes no Estado, tendo em vista a possibilidade futura da população ter uma vacina a disposição, posto que uma vacina para HPV está na fase III de teste e ainda acrescenta-se o fato de que, em tempo de AIDS, a Captura Híbrida pode ser um indicador comportamental direto e de alerta para o controle desta epidemia / pandemia.

Comparando a autocoleta da Captura Híbrida para HPV-DNA com a coleta médica da Captura Híbrida obteve-se que os testes foram concordantes negativos em 546 casos e em 216 casos ambos os testes eram positivos, ou seja, concordantes positivos. Em 81 casos a autocoleta foi positivo e a coleta médica negativa. Em 35 casos a coleta médica para Captura Híbrida HPV-DNA foi positiva e autocoleta do teste foi negativa. Pelo teste de McNemar houve diferença significativa na prevalência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo uterino obtidos pelos dois testes ($p < 0,001$) e uma prevalência maior de lesões pela autocoleta. Em 27 casos a Captura Híbrida coleta médica foi positiva e todos os outros testes foram negativos. Em quatro outros casos a Captura Híbrida coleta médica foi positiva e concordante com a colposcopia, sendo que os outros testes foram negativos. Em 76 casos a autocoleta de Captura Híbrida foi positiva e todos os outros testes concordantes negativos. Em cinco casos a Captura Híbrida autocoleta e colposcopia foram concordantes positivos e todos os outros testes foram concordantes negativos. Ambos os testes de Captura Híbrida foram concordantes positivos com a colposcopia em 39 casos e a citologia foi negativo. Somente um caso que a citologia foi positiva e concordante positivamente com a colposcopia, ambas as coletas de Captura Híbrida foram negativas.

Analisando através do coeficiente de Kappa, o grau de concordância entre a coleta médica de espécime para realização do teste de Captura Híbrida HPV-DNA com a autocoleta de espécime para CH HPV-DNA houve concordância ($K=0,693$) com um erro padrão igual a

0,026 na amostra geral. Landis e Koch (1997) sugerem que quando o resultado do cálculo do coeficiente de Kappa está compreendido na faixa de 0,60 – 0,79 existe uma boa concordância entre os dois testes.

Quando se estratificou a amostra em dois cortes: ≥ 28 anos e < 28 anos, tomando como prevalência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino de 7,2% e a faixa de risco obtida da amostra, em se aplicando o teste de McNemar, obteve-se que: em ≥ 28 anos não houve diferença significativa na prevalência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino obtidos através da aplicação dos testes de Captura Híbrida autocoleta e Captura Híbrida coleta médica ($p=0,088$). Todavia, analisando estes testes através do coeficiente de Kappa houve concordância ($K=0,737$) com um erro padrão de 0,038, o que leva a afirmar com base nos critérios de Landis e Hoch que existe uma boa concordância entre os dois testes nesta faixa etária. Na faixa < 28 anos, pelo teste de McNemar ($p<0,001$) houve uma significativa diferença na prevalência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo uterino obtidos com os testes Captura Híbrida autocoleta e Captura Híbrida coleta médica, sendo a maior prevalência obtida pela Captura Híbrida autocoleta (28,9%) em detrimento da prevalência obtida pela Captura Híbrida coleta médica (22,7%). Quanto ao grau de concordância obtido pelos dois testes, houve uma concordância ($K=0,648$) com um erro padrão igual a 0,037, ou seja, segundo os critérios de LANDIS e KOCH qualquer resultado compreendido entre 0,60 – 0,79 existe uma boa concordância entre estes dois testes nesta faixa etária.

Uma outra interrogação a ser discutida é se a autocoleta da Captura Híbrida teria a sensibilidade e especificidade para, uma vez realizada de maneira isolada, substituir a citologia oncótica, atualmente utilizada como o método padrão para varredura de câncer de colo uterino. A literatura disponível suporta que o teste de Captura Híbrida para HPV-DNA é mais sensível que a citologia, apesar de ser menos específico (CUZICK, 2000; MEIJER, 2000; WRIGHT, 2000; SCHIFFMAN, 2000; ARBYN, 2004). Por outro lado, as evidências

suportam que há falhas nos programas de varredura que utilizam a citologia, pelo fato de se ter uma taxa alta de falso negativo inerente ao próprio método de Papanicolaou.

Estima-se que 40% dos cânceres de colo uterino acontecem em mulheres que tinham se submetido regularmente à citologia nos últimos cinco anos (MONSONEGO, 2003). Portanto, há necessidade de se discutir novos paradigmas de prevenção do câncer do colo uterino. Nos olhos acostumados do citotécnico, do ginecologista que faz a colposcopia, do patologista que faz a citologia e o histopatológico, o teste somente será bom se houver alguma correspondência entre um resultado positivo com as alterações que os seus olhos treinados possam achar nestes exames. Sabe-se que o processo de diagnosticar se baseia na soma de probabilidades entre os sinais e sintomas e os testes diagnósticos. Quando um teste diagnóstico é positivo a chance daquela pessoa estar ou não com a doença testada está aumentado. No caso dos testes aplicados para a prevenção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo uterino avalia-se a presença ou não de um fator de risco, que é o Papilomavirus através da subjetividade interpretativa das alterações celulares ou da objetividade dos testes moleculares que nos permitem dizer que há ou não a presença do fator de risco.

Segundo Greenberg et al. (2005) um teste de varredura deve ser sensível e específico; aceitável pela população; um risco mínimo deve estar associado com o teste de rastreamento; a investigação diagnóstica para um teste positivo deve ter uma morbidade aceitável dado o número de resultados falsos – positivos; e deve ter uma população de risco. Neste caso, quando se obtém um teste de Captura Híbrida positivo para HPV-DNA, este revela que aquela pessoa está em risco para desenvolver alterações celulares e se somados a outros cofatores terá as chances de desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo uterino aumentadas.

Quando se analisou o teste de Captura Híbrida para HPV-DNA através da expressão gráfica do desempenho de ambos os testes, ou seja, aplicando a curva ROC (Receiver

Operator Characteristic) verificou-se que a coleta médica da Captura Híbrida teve um desempenho aparentemente melhor que a Captura Híbrida autocoleta. As curvas ROC comparam o poder discriminatório de dois testes, ou seja, a acurácia global ao se mensurar a área de desempenho de cada teste sob a curva. Quanto maior a área melhor será o poder diagnóstico. A Captura Híbrida HPV-DNA coleta médica teve na curva ROC uma área igual $\text{área}=0,738$ e com intervalo de confiança a 95% $\text{IC}=[0,673 ; 0,802]$ e a área da Captura Híbrida autocoleta foi igual a $\text{área}=0,670$ e com intervalo de confiança a 95% $\text{IC}=[0,597 ; 0,742]$. Nota-se que os intervalos de confiança se sobrepõem o que significa que existe chance de que em algum ponto de corte os dois testes diagnósticos podem ser iguais.

Apesar de não ter sido objeto desta pesquisa concluímos que não houve correlação ideal entre o resultado da citologia e a detecção do HPV pela Captura Híbrida.; Entre a presença de HPV pela Captura Híbrida e a colposcopia houve correlação boa; entre autocoleta de Captura Híbrida e a coleta médica para HPV foi de $\kappa= 0,79$ que pelos critérios de interpretação propostos por Landis JR e Koch GG é uma correlação muito boa entre estes dois testes, Apesar da diferença da positividade entre ambos testes, que poderia ser explicado pela distribuição do HPV ser diferente entre os diversos locais do trato genital feminino. Concluímos também que o teste para HPV é clinicamente útil para diagnosticar mulheres em risco para câncer de colo uterino.

7- CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os resultados indicaram boa concordância entre os testes de Captura Híbrida para HPV-DNA obtidos por autocoleta de espécimes, cuja coleta foi realizada por mulheres em suas residências em condições reais, quando comparado com resultados obtidos através da coleta realizada por médicos ginecologistas em consultórios em condições ideais. Os resultados sugerem que o teste da Captura Híbrida HPV-DNA por autocoleta de espécimes possa ser utilizado como varredura de mulheres em risco de desenvolver câncer de colo uterino, nas áreas remotas onde não exista uma boa estrutura de centros de saúde ou nas áreas rurais onde não há ponto de apoio adequado às equipes de saúde da família.

Apesar de não ter sido objeto deste estudo, os dados apontaram para a necessidade de se avaliar a qualidade da citologia no Ceará, em todas as etapas do processo de execução.

Sugere-se que a continuidade de avaliação da acurácia de todos os métodos envolvidos nos processos de varredura e do diagnóstico do câncer de colo uterino, em especial àqueles que envolvem a subjetividade e a competência humana.

8- REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

ALAM, M. Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol* , v. 48, n. 3, p. 385-393, Mar. 2003.

APGAR,B.S.; BROTZMAN G . HPV testing in the evaluation of the minimally abnormal Papanicolaou smear. *Am. Fam. Physician.*, v. 59, n. 10, p. 2794-2801, May. 1999.

ARBYN, M.; BUNTINX,F.;RANST,M.V. Triage of women with minor cytological lesions of uterine cervix using HPV DNA testing: a meta-analysis. In: World Congress of Epidemiology, 16., 2002, Montreal. Anuals...Montreal: International Epidemiological 2002.

ASHKAR, K.; BULBUL M.; SHARARA, A.; HOURANI, M.; HAMADEH, G.N. Cancer screening for primary care physician. *J. Med Liban*, v. 49, n.5, p. 298-302, Sep-Oct. 2001.

BAVASTRO, G. G. N. Papanicolaou, maestro, pioneiro, sábio. Disponível em: <<http://www.gineconet.com/articulos/457.htm>>. Acesso em 18 maio 2004.

BERMAN, N.R. Human papillomavirus and cervical cancer screening. Recent advances improve the clinical picture. *Adv Nurse Pract*, v. 10, n.10, p. 26-35, Oct 2002.

BOSCH, F.X. Human papillomavirus in cervical cancer. *Curr Oncol Rep*, v. 4 n. 2, p. 175-183, Mar. 2002.

BOSCH, F.X. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, v. 55 n. 4, p. 244-265, Apr. 2002.

BOSCH, F.X. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res*, v. 89 n. 2, p. 183-190, Nov. 2002.

BRASIL. Ministério da saúde-Instituto Nacional de Câncer. *Estimativas de cobertura das ações de detecção precoce do câncer do colo do útero no Brasil*. Brasília, DF, 2000.

BRENTJENS, M.H. Human papillomavirus: a review. *Dermatology Clinic* v. 20, n. 2, p. 315-331, Apr. 2002.

BUTTERWORTH, C.E. Effect of folate on cervical cancer. Synergism among risk factors. *Ann N Y Acad Sci*, v. 30, n. 669, p. 293-299, Sept. 1992.

BELLAGRA, N.; HOBER, D.; IDRISSE, Y.; DEWILDE, A.; REIRA, A. C.; BOMAN, F.;

LEROY, L.; WATTRÉ, P.; Detection of human papillomavirus DNA by molecular hybridization in tube: interest in cervical neoplasia. *ABC- Annales de Biologie Clinique*, v. 57, n.5, p. 589-593, oct. 1999.

BEREK, J. Simplification of the new Bethesda 2001 classification system. *American Journal of obstetrics and Gynecology*, 188(3):Supplement, Mar. 2003.

BILLICH, A. HPV vaccine MedImmune / GlaxoSmithKline. *Curr Opin Investig Drugs*, v. 4, n. 2, p. 210, Feb. 2003.

BORGES, S.C.V.; MORTOZA JÚNIOR, G.; ABRANCHES, A. D.; TARCISO, A. M.; LIRA NETO, J. B.; TRIGUEIRO, M. C.; TAROMARU, E. K. Validade da Captura Híbrida II em detectar papilomavírus humano (HPV) na cérvix uterina. XXVI Encontro Mineiro de Ginecologista e obstetra, Belo Horizonte, Maio 2002. Disponível em: <http://www.digene.com.br/banco_not/59_banco_not.htm>. Acesso em: 17 de abril de 2003.

BOYES, D.A. The British Columbia Cytology screening Program. *Les Canadiens pour la ReCaptura HíbridaerCaptura Híbridae Médicale*. Disponível em:<http://www.CapturaHíbridarcrm.org/doc_contrE_boyes.htm>. Acesso em: 23 may 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde-Instituto Nacional de Câncer. *Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero*. Brasília, DF,2000.

BRENNA, S. M. F. ; SYRJÄNEN, K J. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV) - associated cervical carcinogenesis. *São Paulo Med. J.*, v. 121, n.31, p. 128-132, 2003.

BRINTON, L.A. Epidemiology of cervical cancer-overview. Lyon: Internacional Agency for Research on Cancer, 1992. (IARC SCI Publ, v. 199)..

CESTERO, R.M. Efficient triage of the “screen-positive” at risk patient. *Obstet Gynecol Clin North Am.*,v. 29, n. 4, p. 735-750, Dec. 2002.

CHANG, S.D. Imaging of the vagina and vulva. *Radiol Clin North Am.*, v. 40 n. 3, p. 637-658, May. 2002.

COX, J.T. Management of precursor lesions of cervical carcinoma: history, host defense, and a survey of modalities. *Obstet Gynecol Clin North Am.*, v. 29 n. 4, p. 751-785, Dec. 2002.

CAROL, M. et al. Comparison of the Hybrid Capture and Polymerase chain Reaction in identifying women who have an atypical squamous cell of undetermined significance Papanicolaou smear and need colposcopy. *Journal of Lower Tract Disease*, v. 3, n. 4, p. 231-238, Nov. 1999.

CENTER FOR CONTROL DISEASE (CDC). Cervical cancer control-Rhode Island. Disponível em: < <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001470.htm>>. Acesso em: 28 maio 2003.

CLAEYS, P.; GONZALEZ, C.; GONZALEZ, M.; VAN RENTERGHEM, L.; TEMMERMAN, M. Prevalence and risk factors of sexually transmitted infection and cervical neoplasia in women's health clinics in Nicaragua. Sex Transm Infect; v. 78 n. 3, p. 204-207, Jun. 2002.

CUZICK, J.; SASIENE, P.; DAVIES, P.; ADAMS, J.; NORMAND, C.; FRATER, A.;

BALLEGOOIJEN, M. V.; MARLE, E. V. D. A. A systematic review of the role of human papillomavirus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions. *British Journal of Cancer*, v. 83 n. 5, p. 561-565, jun. 2000.

CUZICK, J. Role of HPV testing in clinical practice. *Virus Res.*, v. 89 n. 2, p. 263-269, Nov. 2002.

DORES, GB.; FOCCHI, J; MARTINS, N. V.; RIVALTA, J. C. ; MATSUBARA,S; LIMA, GR. Valor propedêutico do coilócito em citologia cérvicovaginal na ausência de lesão colposcópica. *Rev.Bras. Ginecol. Obstet.*; v. 14, n. 1, p. 45-47, fev. 1992.

DORES, G. B; FOCCHI, J; MARTINS, N. V.; RIVALTA, J. C.; NOVO; N. F.; JULIANO, Y.; STAVALE, J. N.; LIMA, G. R. Diagnóstico da infecção cérvico-vaginal por papilomavirus humanos: valor da colposcopia, citologia e da histopatologia como métodos diagnósticos. *Ver.Paul. Med*;v. 109, n. 3, p. 102-108, jun. 1991.

EINSTEIN, M.H. Human papillomavirus and cervical neoplasia. *Cancer Invest.*, v. 20 n. 7/8, p. 1080-1085, Jan. 2002.

ELEUTÉRIO JUNIOR, J. Noções básicas de citologia ginecológica. 1. a. ed. São Paulo: Santos livraria Editora, 2003.

ESQUER, F. M.E.; ROSS, M.W.; TORRES, I. The importance of psychosocial factors in the prevention of HPV infection and cervical cancer. *Int. J. STD AIDS*, v. 11, n. 11, p. 701-713. 2000.

FLORES, Y.; SHAH, K.; LAZCANO, E.; HERNANDEZ, M.; BISHAI, D.; FERRIS, D. G.; LORINCZ, A.; HERNANDEZ, P.; SALMERON, J. Design and methods of the evaluation of an HPV-based Cervical Cancer screening strategy in Mexico: The Morelos HPV study. *Salud Publica Mex*, v. 44, n. 4, p. 335-344, July / Aug. 2002.

FRANCO, E. Cancer causes revised: Human Papillomavirus and Cervical Neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 87, n. 11, p. 779-780, jun. 1995.

FRANCO, E.; VILLA, L.; ROHAN, T. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. *Rev Panam Salud publica*.v. 6, n. 4, p. 223-233, 1999.

FRANCO, E.; VILLA, L.; ROHAN, T. Persistent HPV infection is associated with a greater risk of developing cervical lesions than a single positive test. *Jama*, v. 286, n. 4, p. 3106-3114 sept. 2001.

FRANCO, E.; VILLA, L. L., P...SOBRINHO, J.; PRADO, J. M., ROUSSEAU, M.-C., DÉSY, M., ROHAN, T. E.. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*, v. 180, p. 1415-23. 1999.

FURUMOTO, H. Human papilloma virus (HPV) and cervical cancer. *J. Med. Invest.*, v. 49, n. 3/4, p. 124-133, Aug. 2002.

FELIX, J.C. In vitro adjuncts to Pap smear. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*, v. 29, n. 4, p. 685-699, Dec. 2002.

FLORES, Y...; SHAH, K...; LAZCANO, E...; HERANDEZ, M...; BISHAI, D.; FERIS, D.G.; LÖRINCZ, A.; HERNANDEZ, P.; SALMERO, J. Design and methods of the evaluation of HPV-based cervical cancer screening strategy in México: The Morelos HPV Study. *Salud Pública de Mexico.*, v. 44, n. 4, p. 335-344, agosto. 2002.

GARLAND, S.M. Human papillomavirus update with a particular focus on cervical disease. *Pathology*, v. 34, n. 3, p. 213-224, Jun. 2002.

GEORGE, F.; SAWAYA; BROWN, A. D.; WASHINGTON, A. B.; EUGENE, A.; GARBER, A. M. Current Approaches to Cervical-Cancer Screening. *New England Journal Medicine*, v. 344, n. 21, p. 1603-1607, May. 2001.

GIRALDO, P.; GONÇALVES, M. A. G.; OKADA, M. M. K. Epidemiologia e patogênese do papilomavirus humano (HPV). In Consenso Brasileiro de Papilomavirus Humano, 1. 2000, São Paulo. Anais...São Paulo: BG Cultural, 2000.

GREENBERG, S. R.; DANIELS, S. R.; FLANDRES, W. D.; ELEY, J. W.; BORING, J. R. Epidemiologia clínica. 3 a. ed. Porto Alegre. Editora artmed, 2005.

HARPER, D. M.; NOLL, W. W.; BELLONI, D. R.; COLE, B. F. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: self-sampling versus clinician-directed-biologic concordance and women's preferences. *Am. J. Obstet. Gynecol.* v. 186, n. 3, p. 365-373, Mar. 2002.

HARPER DM; NOLL WW; BELLONI DR; COLE BF (2002). Self-sampling is equivalent to clinician sampling for the detection of high-risk human papillomavirus and is acceptable to women as a yearly screen. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 186, p. 365-373, 2002.

JACYNTHO, C.; GUTEMBERG, A. ; MALDONADO, P. HPV infecção genital feminina e masculina. 1.ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 1994.

JOSEFSSON, A. M.; MAGNUSSON, P. K.; YLITALO, N.; SORENSEN, P.; QWARFORTH-TUBBIN. P.; ANDERSEN, P. K.; MELBYE, M.; ADAMI, H.; GYLLENSTEN, U. Viral load of papillomavirus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet*, v. 355, p. 2189-2193, 2000.

KULASINGAM, S. L.; HUGHES, J. P.; KIVIAT, N. B.; MAO, C.; WEISS. N. S.; KUYPERS, J. M.; KOUTSKY, L. A. Evaluation of human Papilomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity,specificity and frequency of referral. *JAMA*, v. 288, n.14, p. 1749-1757, Oct. 2002.

KAFERLE, J. E. Evaluation and management of the AGUS Papanicolaou smear. *Am Fam Physician*, v. 63, n. 11, p. 2239-2244, Jun. 2001.

KHANNA, N. P. Adherence to care plan in women with abnormal Papanicolaou smear: a review of barriers and interventions. *J. Am. Board. Fam. Pract.*,v. 14, n. 2, p. 123-130, 2001.

LONKY, N. M. Risk factors related to the development and mortality from invasive cervical cancer clinical utility and impact on prevention. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* v. 29, n. 4, p. 817-842, Dec. 2002.

LONKY, N. M. Reducing death from cervical cancer examining the prevention paradigms. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*,v. 29, n. 4, p. 599-611, Dec. 2002.

LORENZATO, F. R. Human papillomavirus detection for cervical cancer prevention with polymerase chain reaction in self-collected samples. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 186, n. 5, p. 962-968, May. 2002.

LAZCANO-PONCE, E. C.; MOSS, S.; ALONSO DE RUIZ, P.; SALMERON CASTRO, J.; AVILA MH. Cervical Câncer screening in developing countries: Why is it ineffective? The Case of Mexico. *Archives of Medical Research*, v. 30, n. 3, p. 240-250, May. 1999.

LORINCZ, A.T. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 of cervical cancer. *Lancet*, v. 360, n. 9328, p. 228-229, July. 2002.

ŁUKASZUK, K.; LISS, J.; The clinical value of laboratory tests for detection of HPV infection in prevention and treatment of cervical cancer. *Ginekol. Pol.*, v. 173, n. 8, p. 719-726, Aug. 2002.

MANDELBLATT, J.S. LAWRENCE, W. F.; GAFFIKIN, L.; LIMPAHAYOM, K. K.; LUMBIGANON, P.; WARAKAMIN, S.; KING, J.; YI, B.; RINGERS, P.; BLUMENTHAL, P. D.. Benefits and cost of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA*, v. 287, n. 18, p. 2372-2381, may. 2002.

MILLER, A. B. Quality assurance in screening strategies. *Virus Res*, v. 89, n. 2, p. 295-299, Nov. 2002.

MÜNGER, K. The role of human papillomaviruses in human cancers. *Front Biosci*, v. 7, p. 641-649, Mar. 2002.

MUNOZ, N.; BOSCH, F. X. Cervical Câncer and human Papilomavirus: epidemiological evidence and perspectives for prevention. *Salud. Publica. Mex.*, v. 9, n. 4, p. 274-282, Jul-Aug. 1997.

McMEEKIN, S.; McGONIGLE, K. F.; VASILEV, S. A. Cervical cancer prevention: toward cost-effective screening. *Medscape Women's Health eJournal* v. 2, n. 6, 1997. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/408875_print>. Acesso em 5 maio 2003.

MORENO, V.; BOSCH, F. X.; MUÑOZ, N. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with papillomavirus infection: The IARC multicentric case study. *Lancet* v. 359, p. 1085-1092, 2002.

MOSCICKI, A. B. Human papillomavirus infections in adolescents. *Pediatr Clin North Am.*, v. 46, n. 4, p. 783-807, Aug. 1999.

MUÑOZ, N.; BOSCH, F. X.; SANJOSÉ, S.; HERRERO, R.; CASTELLSAGUÉ, X.; SHAH, K. V.; SNIJDERS, P. J. F.; MEIJER, C. J. L. M. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *JAMA*, v. 348, n. 6, p. 518-527, Feb. 2003.

NATIONAL CANCER INSTITUTE HISTORY OF MEDICINE DIVISION. Closing in on cancer. Disponível em: <<http://press2.nci.nih.gov/sciencebehind/cioc/western/4.1.htm>>. Acesso em: 23 maio 2003.

NUSBAUM, M. R. The proactive sexual health history. *Am. Fam. Physician.*, v. 66, n. 9, p. 1705-1712, Nov. 2002.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Prevention of cervical cancer. United States, fev 2003.

NOBBENHUIS, M. A. E. et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*, v. 358, n. 9295, Nov. 2001.

NOBBENHUIS, M. A. E.; WALBOOMERS, J. M.; HELMERHORST, T. J. M.; ROZENDAAL, L.; REMMINK, A. J.; RISSE, E. K. J.; LINDEN, H. C. V. D.; VOORHORST, F. J.; KENEMANS, P.; MEIJER, C. J. L. M. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* v. 354, p. 20-25, 1999.

NUOVO, J. New tests for cervical cancer screening. *Am Fam Physician*, v. 64, n. 5, p. 780-786, Sep. 2001.

O'MEARA, A. T. Present standards for cervical cancer screening. *Curr Opin Oncol*, v. 14, n. 5, p. 505-511, Sep. 2002.

PALEY, P. J. Screening for the major malignancies affecting women: current guidelines. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 184, n. 5, p. 1021-1030, 2001.

PETO, J. The natural history of cervical HPV infection and neoplasia. *19th International Papillomavirus conference*; Florianópolis, Brasil; set 2001.

RIETHMULLER, D. Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil*, v. 30, n. 2, p. 139-146, Feb. 2002.

SCHIFFMAN, M. H. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J. Natl. Cancer. Inst.*, v. 95, n. 6, E2, Mar. 2003.

SMITH, J. S. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*, v. 361, n. 9364, p. 1159-1167, Apr. 2003.

SPITZER, M. In vitro conventional cytology historical strengths and current limitations. *Obstet Gynecol Clin North Am*, v. 29, n. 4, p. 673-683, Dec. 2002.

STELLER, M. A. Update on human papillomavirus vaccines for cervical cancer. *Curr Opin Investig Drugs*, v. 3, n. 1, p. 37, Jan. 2002.

SUN, C. A.; LIU, J. F.; WU, D. M.; NIEH, S.; YU, C. P.; CHU, T. Y. Viral load of high-risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J. Gynaecol obstet*; v. 76, n. 1, p. 41-47, jan. 2002.

SANCLEMENTE, G. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, v. 16, n. 3, p. 231-240, May. 2002.

SANJOSE, S.; BOSCH, X. F.; MUNOZ, N.; CHICHAREON, S.; NGELANGEL, C.; BALAGUERO, L.; JACOBS, M. V.; MEIJER, C. J.; WALBOOMERS, J. M. Screening for genital human papillomavirus: results from an international validation study on human papillomavirus sampling techniques. *Diagnostic Molecular Pathology*, v. 8, p.26-31, 1999.

SANTOS, A. L. F.; SARIAN, L. O. Z.; DERCHAIN, S. F. M.; FIGUEREIDO, P. G.; MORAIS, S. S. Carga viral do Papilomavirus humano na predição da gravidade de lesões cervicais em mulheres com atipias celulares Colpocitologia Oncológica RBGO, v. 25, n. 5, p. 365-370, 2003.

SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P. E. human papillomavirus *Epidemiology and Public Health*. *Arch Pathol Lab Med.*, v. 127, p. 930-934, August. 2003.

SELLORS, J. W.; KARWALAJTYS, T. L.; KACZOROWSKI, J.; MAHONY, J. B.; LYTWYN, A.; CHONG, S.; SPARROW, JOANNA.; LORINCZ, A. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *Canadian Medical Association Journal*, v. 168, n. 4, p. 185-191, Feb. 2003.

SCHIFFMAN, M.; HERRERO, R.; HILDESHEIM, A.; SHERMAN, M. E.; BRATTI, M.; WACHOLDER, S.; ALFARO, M.; HUTCHINSON, M.; MORALES, J.; GREENBERG, M. D.; LORINCZ, A. T.; HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk Province of Costa Rica. *Jama*. v. 283, n. 1, p. 87-93, jan. 2000.

SOLOMON, D.; SCHIFFMAN, M.; TARONE, R. Comparison of three strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from randomized trial. *J Natl Cancer Inst* v. 93, p. 293-299, 2001.

TEWARI, K.S. Primary prevention of uterine cervix cancer: focus on vaccine history and current strategy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, v. 29, n. 4, p. 843-868, ix, Dec 2002.

THOMAS, C. W.; DENNY, L.; KUHN, L.; POLLACK, A.; LORINCZ, A. testing of self-collected vaginal samples compared with cytology screening to detect Cervical Cancer. JAMA, v. 283, p. 81-86, 2000.

TOMMASINO, M. The role of TP53 in Cervical carcinogenesis. *Hum Mutat* v. 21, n. 3, p. 307-312, mar. 2003.

THE JHPIEGO CORPORATION, an affiliate of Johns Hopkins University. Innovative approaches to cervical cancer prevention. Baltimore, Maryland, 2001.

UNGER, E.R. Human papillomaviruses: into the new millennium. *Obstet Gynecol Clin North Am*; v. 28 n. 4, p. 653-666, Dec. 2001.

VASILEV, S.A. Paying for prevention standardizing the measurement of the value of health care interventions. *Obstet Gynecol Clin North Am*, v. 29 n. 4, p. 613-643, Dec. 2002.

WRIGHT, J.D. Human papillomavirus: emerging trends in detection and management. *Curr Womens Health Rep*, v. 2 n. 4, p. 259-265, Aug. 2002.

WRIGHT, T.C. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, v. 287 n. 16, p. 2120-2924, Apr. 2002.

WRIGHT, TC; DENNY, L; KUHN, L; POLLACK, A; LORINEZ, A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* : v. 283, p. 81-86, Jan. 2000.

WRIGHT, TC; DENNY, L; KUHN, L; POLLACK, A; LORINEZ, A. HPV DNA testing for cervical cancer screening of human papillomavirus (HPV) DNA testing of self-collected vaginal swabs and Papanicolaou (PaP) smear. *JAMA* v. 283, p. 81-86, jan. 2000.

WENDER, R.C. Cancer screening. *Prim Care*, v. 29 n. 3, p. 697-725, Sept. 2002.

WOODMAN CB; COLLINS S; WINTER H et all. Natural history of cervical human Papilomavirus . *LANCET*: v. 358 n. 9292, november. 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pap cytology screening: most of benefits reaped. Press release WHO/25 , 25 de março de 1997.

WRIGHT T.C. Use of visual Screening methods for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol Clin North Am*, v. 29 n. 4, p. 701-734, Dec. 2002.

ZANOTTI, K.M. Screening for gynecologic cancer. *Med Clin North Am*, v. 83, n. 6, p. 1467-1487, Nov. 1999.

ZHAO F; LI N; MA J. Study of the association between human papillomavirus infection and Cervical Cancer in Xianguan County, Shanxi province. *China Zhonghua Lio Xing Bing Xue Za Zhi*; v. 22 n. 5, p. 375-378, Oct. 2001.

ZANOTTI K.M. Screening for gynecologic cancer. *Med Clin North Am*, v. 83 n. 6, p. 1467-1487, Nov. 1999.

9- ANEXOS

ANEXO A

Guia de orientação para auto-coleta

Instruções de uso

Kit para auto-coleta

1 ml

Armazenamento: 15 a 35°C

Uso Diagnóstico *in vitro*

Utilidade

Material utilizado para coleta e transporte de amostras cérvico-vaginais para ser testado e usado com o Sistema Captura Híbrida .

Composição do Produto:

- 1 tubo plástico contendo 1 ml de Meio de Transporte da Amostra e 0,05% de azida sódica.
- 1 escova não estéril medindo 14 cm de comprimento.

Instruções para Armazenamento

Armazenar os kits entre 15 a 35°C, até expirar a data de validade impressa na embalagem.

Precauções, restrições e advertências:

1. AVISO: O meio de transporte dos espécimes contém agente irritante (azida sódica), prejudicial ao contato, inalação ou ingestão. Evite contato com pele, mucosas, olhos e roupas.
2. Se entrar em contato com o líquido lave a área afetada com quantidade abundante de água corrente.
3. Durante a coleta certifique-se que a amostra está sendo obtida apropriadamente de acordo com os procedimentos descritos neste guia.
4. Não lavar, limpar ou fazer assepsia prévia dos órgãos genitais.
5. É necessário abstinência sexual de 3 dias e a mulher não deve estar menstruada.
6. ESTE COLETOR SÓ DEVE SER USADO PARA OS TESTES DE DETECÇÃO DA DIGENE.
7. NÃO UTILIZAR A ESCOVA CERVICAL EM MULHERES GRÁVIDAS.

Procedimento da Coleta

1. Antes de fazer a auto-coleta, você deve abrir a embalagem do kit coletor que contém o tubo com a solução e a escova.
2. Retirar a tampa do tubo, apoiá-la com a parte interna virada para cima e colocar o tubo em pé, em local em que ele fique firme, evitando derramar o líquido, como mostra a figura abaixo.



3. Para facilitar a coleta do material, você deve levantar, dobrar e apoiar uma das pernas, em um lugar mais alto, como mostra a figura ao lado;



4. Com sua mão dominante (a mão que você escreve), segure a escova pela ponta da haste plástica, apontando-a em direção da sua vagina conforme figura abaixo;



5. Com a outra mão, afaste os lábios da vagina, abrindo cuidadosamente a sua entrada e insira a ponta da escova, como mostra a figura ao lado;

6. Introduzir a escova devagar e com cuidado ao longo do canal da sua vagina. Caso ela não entre facilmente, vire a haste para a direita ou para a esquerda a fim de conseguir introduzi-la;

ANEXO B: Sistema Bethesda 2001

Devido à preocupação trazida pela variabilidade da interpretação citológica e a variabilidade da resposta clínica aos resultados anormais de citologia, o National Cancer Institute (NCI) realizou uma oficina, em 1998, para lidar com o problema. O resultado desta oficina foi o sistema Bethesda de terminologia do diagnóstico de citologia cérvico-vaginal.

Adequação do espécime

- Satisfatório para avaliação
- Satisfatório para avaliação, mas limitado por ____ (especificar as razões)
- Insatisfatório para avaliação ____ (especificar as razões)

Categorização Geral (opcional)

- Dentro dos limites normais
- Alterações celulares benignas (ver diagnóstico descritivo)
- Anormalidade de células epiteliais (ver diagnóstico descritivo)

Diagnóstico descritivo

- Alterações celulares benignas
- Infecção
- Trichomonas vaginalis
- Organismos fúngicos morfológicamente compatíveis com Cándida sp
- Predominância de cocobacilos consistente com mudança da flora vaginal
- Bactéria morfológicamente consistente com Actinomyces sp
- Mudanças celulares associadas com Herpes Simples Vírus

Outros

- Alterações reativas
- Alterações celulares reativas associadas com:
- Inflamação (inclusive regressão típica)

- Atrofia com inflamação (“vaginite atrófica”)
 - Radiação
 - Dispositivo intra-uterino contraceptivo (DIU)
 - Anormalidades de células epiteliais
 - Células escamosas
 - Alterações de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) *
 - Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) incluindo HPV**
 - e displasia leve / NIC I
 - Lesão intra-epitelial de alto grau incluindo moderada e severa displasia,
 - CIS/NIC II e NIC III
 - Carcinoma de células escamosas
 - Células glandulares
 - Células endometriais, citologicamente benignas, em mulheres na pós
 - Menopausa
 - Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS) *
 - Adenocarcinoma endocervical
 - Adenocarcinoma endometrial
 - Adenocarcinoma extra-uterino
 - Adenocarcinoma não especificado
 - Outras neoplasias malignas ___ (especificar)
 - Avaliação hormonal (aplica-se somente ao esfregaço vaginal)
 - Padrão hormonal compatível com a idade e a história
 - Padrão hormonal incompatível com a idade e história (especificar)
 - Avaliação hormonal impossível devido a ___ (especificar)
- * Alterações de células escamosas ou glandulares de significado indeterminado deverão ser classificadas se é um processo reativo ou favorece a processo pré-maligno.

** Alterações celulares por HPV (anteriormente denominado “Coilocitose” ou “atipia condilomatosa”) estão incluídas na categoria de lesão intra-epitelial de baixo grau.

Em maio de 2001 o National Cancer Institute promoveu uma oficina com 400 participantes, na cidade de Bethesda – Maryland, com a finalidade de atualizar o boletim consenso revisado de 1991. As principais alterações ocorridas foram o acréscimo da especificação do tipo de amostra, posto que outros tipos de citologia vieram para se somar ao esfregaço tradicional, a subdivisão de células escamosas atípicas (ASC) em duas categorias: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e células escamosas atípicas que não se pode excluir HSIL (ASC-H) e o termo AGUS (células glandulares atípicas de significado indeterminado) foi substituído por AGC Células glandulares atípicas para reduzir a confusão com o acrônimo ASCUS. Em caso de leitura revista por equipamento automatizado, especificar qual aparelho utilizado (Berek, 2003). O novo sistema Bethesda abre a possibilidade de novas tecnologias e técnicas de biologia molecular sejam inseridas no futuro para permitir um melhor refinamento.

ANEXO C

Pesquisa Papanicolau e Captura Híbrida

Prontuário: _____ **Paciente:** _____ **Idade:** _____ anos

Estado civil: casada solteira unida **Endereço:** _____

Cidade: _____ **Agente de saúde:** _____

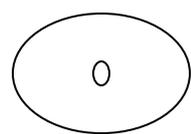
Informações clínicas:
 Gravidez Puerpério Pós-aborto Menopausa ACO DIU TRH Histerectomia Cauterização CAF
 S. anormal S. pós-coito Ca Colo Quimioterapia Radioterapia Biopsia Outros _____

Vulvosopia:
 Vulva Normal Vulvite R. aceto-branca Discromia Liquém escleroso Micropapilomatose Verruga Tumor benigno
 Câncer Outros _____
 Local: Grande Lábio Esquerdo Superior Inferior Superior e inferior
 Direito Superior Inferior Superior e inferior
 Pequeno Lábio Esquerdo Superior Inferior Superior e inferior
 Direito Superior Inferior Superior e inferior
 Intróito Clitóris Uretra Confluente
 Biópsia: Não realizada Realizada Local _____

Colposcopia:
 Vagina Normal Colpite focal Colpite difusa Colpite macropapilar ZTT ZTA Verruga Cisto Tumor sólido
 Câncer Outros _____
 Local Direita Esquerda Superior Inferior Fundo de saco
 Teste de Schiller: Negativo Positivo **Biópsia:** Não Realizada Realizada

Colo:	Muco:	Endocérvice:	Epitélio	Ectocérvice:
<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Cristalino	Vasos: <input type="checkbox"/> Típicos	<input type="checkbox"/> Plano	JEC
<input type="checkbox"/> Opaco	<input type="checkbox"/> Purulento	<input type="checkbox"/> Exuberantes	<input type="checkbox"/> Papilar	<input type="checkbox"/> Justa orifical <input type="checkbox"/> Ectocervical <input type="checkbox"/> Endocervical <input type="checkbox"/> Não visualizada
<input type="checkbox"/> Hemático	<input type="checkbox"/> Hemático	<input type="checkbox"/> Friáveis	<input type="checkbox"/> Polipóide	<input type="checkbox"/> ZTT <input type="checkbox"/> Colpite <input type="checkbox"/> Erosão <input type="checkbox"/> Miscelânea
		<input type="checkbox"/> Atínicos	<input type="checkbox"/> ZTA	

ZTA Dentro da ZT Fora da ZT Dentro e fora da ZT
 Epitélio branco Tênuo Espesso
 Mosaico Fino Grossoiro
 Pontilhado Fino Grossoiro
 Leucoplasia Tênuo Espessa
 Vasos atípicos Imagens associadas Suspeita invasão Outras _____
 Biópsia Não realizada Realizada Às _____ Curetagem endocervical
 Examinador _____



Anatomia Patológica:
 Colo Normal Cervicite crônica HPV NIC-I NIC-II NIC-III Ca microinvasor CEC
 Adenocarcinoma Outros _____
 Vagina Normal Vaginite crônica HPV VAIN-I VAIN-II VAIN-III CEC Adenocarcinoma
 Outros _____
 Vulva Normal Vulvite crônica HPV VIN-I VIN-II VIN-III Ca microinvasor CEC
 Adenocarcinoma Outros _____
 Obs: No caso de mais de uma biópsia registrar o diagnóstico mais grave

Biologia Molecular:
 Autocoleta _____ Coleta Médica _____

Laudo Citológico

Presença de células:	Exsudato:
<input type="checkbox"/> Superficiais <input type="checkbox"/> Intermediárias <input type="checkbox"/> Profundas	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Acentuado

Bacilos de Doderlein Raros leucocitos Leucócitos Hemáceas Raras Hemáceas Histiócitos multinucleares
 Histiócitos Cocos Baciloos Bactérias IBM Gardnerella Vaginalis
 Tricomonas vaginalis Esporos de cândida Hifas/Esp cândida Leptotrix Actinomyces Citolise

Células: Células metaplásicas Raras Imaturas Com alterações inflamatórias
 Endocervicais Agrupadas Isoladas Degeneradas Preservadas Com alterações inflamatórias
 Endometriais Agrupadas Isoladas Degeneradas Preservadas Com alterações inflamatórias

Conclusão: Esfregaço satisfatório para avaliação Esfregaço satisfatório mas limitado Esfregaço insatisfatório para avaliação por:
 Ausência de identificação Lâmina quebrada Peq Desc celular Art técnicos fixação Ausência elementos ZT Atrofia intensa
 Inflamação intensa Hemáceas
 Dentro da normalidade
 Presença de: Fungos Tricomonas vaginalis Gardnerella vaginalis HSV Outros _____
 Atípicas em células escamosas de significado indeterminado (ASCUS)
 Sugestivo de: HPV NIEBG (NIC-I) NIEAG (Grau II ou Grau III)
 Compatíveis com Alterações inflamatórias HSV Alt. Radioterápicas CEC
 Atípicas em células glandulares Endocervicais compatíveis com ACIS Adenocarcinoma
 Endometriais compatíveis com Adenocarcinoma
 de significado indeterminado (AGUS)

Índice de maturação celular _____/_____/_____
 Examinador _____

ANEXO D



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM TOCO-GINECOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COMEPE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto:

VALIDAÇÃO DA AUTOCOLETA DE ESPÉCIME CÉRVICO-VAGINAL PARA REALIZAÇÃO DA CAPTURA HÍBRIDA PARA PAPILOMAVIRUS HUMANO NO NORDESTE DO BRASIL.

Introdução:

Este documento escrito com linguagem simples , pretende trazer as informações necessárias para ajudá-la a decidir se você deseja participar ou não deste estudo. Ele descreve da maneira mais simples as razões científicas deste estudo, bem como descreve seus direitos e responsabilidades no caso de decidir participar do mesmo. Por favor leia estas informações e sinta-se a vontade para perguntar sobre quaisquer dúvidas que você possa ter.

Objetivo do Estudo:

O câncer de colo uterino (parte do útero que se apresenta dentro da vagina) é o segundo câncer mais freqüente da mulher no mundo inteiro, só perdendo ,em termo de freqüência, para o câncer de mama. O que difere o câncer do colo uterino dos demais, é a possibilidade de prevenção, diagnóstico de células modificadas antes destas se tornarem cancerosas (lesões precursoras) e o diagnóstico precoce. Outra diferença é a possibilidade de cura, principalmente quando é descoberto no início. Estudos atuais têm mostrado a associação deste tipo de câncer com as doenças sexualmente transmissíveis, sendo o Papillomavirus Humano (HPV) o causador direto da doença e outros fatores como : fumo, muitos filhos paridos, alimentação ,higiene deficiente, outras viroses e doenças ginecológicas . A tudo o que citamos chamamos de co-fatores (Fatores que ajudam as células a se modificarem). O estudo pretende facilitar o diagnóstico de HPV nas mulheres que aderirem ao estudo. Através da coleta de material coletado por elas mesmas em seus domicílio e comparar com o material coletado pelos médicos ginecologistas nos seus consultórios. Com isso pretendemos mostrar que o material coletado pelas mulheres em suas casas tem o mesmo valor que o material coletado nos consultórios pelos médicos. Porque se isto se mostrar verdadeiro você estará contribuindo para que futuramente este teste seja realizado por todas as mulheres ,em suas residências e abrindo as portas para aquelas que por muitos motivos não vão ou não podem ir ao serviço de saúde. Descobrir o problema ficará mais fácil das pessoas obterem tratamento adequado e prevenir o desenvolvimento do câncer de colo uterino.

Projeto do Estudo:

O presente estudo será realizado no instituto de prevenção do Ceará ,nas cidades do Crato, Redenção, Pedra Branca, Ibiapina e Sobral. Serão recrutadas 2500 mulheres voluntariamente para realizar os seguintes exames : Autocoleta para realização da captura híbrida, coleta da captura híbrida nos centros de saúde , coleta da citologia oncológica (Papanicolau tradicional- Conhecido como preventivo do câncer de colo uterino) , exame de colposcopia (um exame feito com um

aparelho chamado colposcópio que é uma espécie de lupa que aumenta a imagem em 40 vezes) e Biopsia quando se fizer necessário.

A seqüência de eventos da pesquisa é :

- Você receberá uma visita, como é habitual, do seu Agente Comunitário de Saúde. Ela levará até você material contendo as informações para você poder decidir se quer entrar para a pesquisa.
- Na manhã seguinte ela levará o Kit de autocoleta de captura híbrida para você realizar a própria coleta do exame e poderá tirar as dúvidas de como coletar.
- Após a coleta o ACS lhe dará um cartão contendo a data ,hora e local da consulta a ser realizada pelo Médico ginecologista.
- O ginecologista repetirá a coleta para captura híbrida, coletará uma amostra de esfregaço do colo para realização do exame de Papanicolau, fará um exame de colposcopia e se houver indicação fará uma biópsia.
- Será provido o tratamento de doenças intercorrentes.
- Os resultados serão entregues através de agendamento prévio pelo ACS e Médico.
- Será garantido todo tratamento necessário às pacientes do presente estudos.

Aprovação:

O protocolo deste estudo foi revisto e aprovado por um comitê de ética independente (**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**)

Riscos associados com o estudo:

Este estudo não traz risco, posto que os procedimentos usados para a coleta de amostras durante o exame pélvico são procedimentos padrão normalmente realizados em mulheres.

Critérios de inclusão:

- Residir nas áreas de abrangência de um dos Agentes comunitários de Saúde (ACS) recrutados das cidades selecionadas.
- Idade entre 15 e 50 anos;
- Último exame preventivo realizado há mais de seis meses.

Critérios de Exclusão:

- Virgem
- Histerectomizada;
- Gravidez em curso;
- Recusa em participar do estudo.

Benefícios do Estudo:

Você ao final do ciclo do estudo terá realizado um exame de prevenção do câncer cervical e terá recebido informações de cuidados a sua saúde, bem como receberá informações e apoio para os tratamentos adicionais necessários.

Confidencialidade e acesso aos dados:

A sua participação no estudo será tratada com absoluto sigilo. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

Participação voluntária:

A sua participação é voluntária. A qualquer momento você pode sair do estudo e isto não implica em quaisquer penalidades ou perda de benefícios ou de atenção que lhe sejam devidos por seu prestador de saúde.

PESSOA PARA CONTATO:

FRANCISCO HOLANDA JÚNIOR
AV. ALMIRANTE BARROSO 600
60.060-440
PRAIA DE IRACEMA-FORTALEZA-CEARÁ
TELEFONES: 4881460

TERMO DE CONSENTIMENTO

Declaro que fui informada sobre todos os procedimentos da pesquisa e, que recebi de forma clara e objetiva todas as explicações pertinentes ao projeto e, que todos os dados a meu respeito serão sigilosos. Eu compreendo que neste estudo, as medições dos experimentos/procedimentos de tratamento serão feitas em mim.

Declaro que fui informado que posso me retirar do estudo a qualquer momento.
Informo que recebi uma cópia deste formulário para futura referência.

Nome por extenso _____ .

Município de _____, ____/____/____ .

Assinatura _____ ou

Assinatura do responsável _____

10- APÊNDICES

Apêndice A- Distribuição das mulheres em função dos resultados dos testes realizados

Citologia	Captura Híbrida/ Coleta médica	Captura Híbrida/ autocoleta	Colposcopia	No. mulheres	%
*	+	+	+	2	0,2
*	+	+	-	2	0,2
*	+	-	-	2	0,2
*	-	+	-	4	0,5
*	-	-	+	3	0,3
*	-	-	-	9	1,0
+	+	+	+	8	0,9
+	+	+	-	6	0,7
+	+	-	+	1	0,1
+	+	-	-	1	0,1
+	-	+	+	2	0,2
+	-	-	+	1	0,1
+	-	-	-	8	0,9
-	+	+	+	39	4,4
-	+	+	-	157	17,9
-	+	-	+	4	0,5
-	+	-	-	26	3,0
-	-	+	+	5	0,6
-	-	+	-	72	8,2
-	-	-	+	55	6,3
-	-	-	-	471	53,6
Total				878	100,0

* = não especificada/insatisfatória ; - = negativo ; + = positivo

Apêndice B - Valores descritivos da idade da mulher, número de parceiros e idade do início da atividade sexual em função do resultado do padrão ouro.

	n casos	média	dp	mínimo	mediana	máximo
Idade da mulher						
Negativo	815	32,61	8,85	15	32	69
Baixo grau	54	29,00	8,47	17	28	46
Alto grau/carcinoma	9	33,56	10,63	19	34	48
Positivo	63	29,65	8,86	17	28	48
Total	878	32,40	8,88	15	32	69
Nº de parceiros						
Negativo	815	1,44	1,12	1	1	10
Baixo grau	54	1,43	0,72	1	1	3
Alto grau/carcinoma	9	1,67	1,41	1	1	5
Positivo	63	1,46	0,84	1	1	5
Total	878	1,44	1,10	1	1	10
Início da atividade sexual						
Negativo	815	18,35	3,96	10	18	40
Baixo grau	54	17,57	4,29	11	17	38
Alto grau/carcinoma	9	17,89	5,04	12	17	29
Positivo	63	17,62	4,36	11	17	38
Total	878	18,30	3,99	10	18	40

Apêndice C - Distribuição das mulheres em função dos diagnósticos obtidos pela citologia, Captura Híbrida / coleta médica, Captura Híbrida / autocoleta; colposcopia e diagnóstico do padrão ouro

Citologia	Captura Híbrida	Captura Híbrida	Colposcopia	Teste Padrão Ouro
-----------	-----------------	-----------------	-------------	-------------------

				Positivo		Negativo	
				n	%	n	%
*	+	+	+	1	1,6%	1	0,1%
*	+	+	-			2	0,2%
*	+	-	-			2	0,2%
*	-	+	-			4	0,5%
*	-	-	+	2	3,2%	1	0,1%
*	-	-	-			9	1,1%
+	+	+	+	7	11,1%	1	0,1%
+	+	+	-			6	0,7%
+	+	-	+	1	1,6%		
+	+	-	-			1	0,1%
+	-	+	+	2	3,2%		
+	-	-	+	1	1,6%		
+	-	-	-			8	1,0%
-	+	+	+	29	46,0%	10	1,2%
-	+	+	-			159	19,5%
-	+	-	+	1	1,6%	3	0,4%
-	+	-	-			27	3,3%
-	-	+	+	2	3,2%	3	0,4%
-	-	+	-			70	8,6%
-	-	-	+	17	27,0%	38	4,7%
-	-	-	-			470	57,7%
Total				63	100,0%	815	100,0%

(1) Captura Híbrida (Coleta médica e Autocoleta) + = RLU/PCB >= 1

Apêndice D - Quadro resumo da Sensibilidade, Especificidade, Valor de Predição Positiva (VPP), Valor de Predição Negativa (VPN), Falso Positivo (FP); Falso Negativo (FN) ; para diagnóstico de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero em função da idade tomando a prevalência de câncer igual a 7,2%

Idade	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	FP	FN
15	0,0%	99,9%	0,0%	92,8%	100,0%	7,2%
16	0,0%	99,4%	0,0%	92,8%	100,0%	7,2%
17	4,8%	98,5%	19,9%	93,0%	80,1%	7,0%
18	9,5%	97,3%	21,4%	93,3%	78,6%	6,7%
19	14,3%	96,1%	22,1%	93,5%	77,9%	6,5%
20	17,5%	93,3%	16,9%	93,6%	83,1%	6,4%
21	28,6%	89,7%	17,7%	94,2%	82,3%	5,8%
22	30,2%	86,4%	14,7%	94,1%	85,3%	5,9%
23	31,7%	82,6%	12,4%	94,0%	87,6%	6,0%
24	33,3%	78,7%	10,8%	93,8%	89,2%	6,2%
25	36,5%	74,6%	10,0%	93,8%	90,0%	6,2%
26	41,3%	70,2%	9,7%	93,9%	90,3%	6,1%
27	44,4%	66,5%	9,3%	93,9%	90,7%	6,1%
28	52,4%	63,3%	10,0%	94,5%	90,0%	5,5%
29	52,4%	58,4%	8,9%	94,1%	91,1%	5,9%
30	55,6%	55,0%	8,7%	94,1%	91,3%	5,9%
31	60,3%	51,3%	8,8%	94,3%	91,2%	5,7%
32	60,3%	48,6%	8,3%	94,0%	91,7%	6,0%
33	60,3%	45,3%	7,9%	93,6%	92,1%	6,4%
34	68,3%	40,7%	8,2%	94,3%	91,8%	5,7%
35	73,0%	38,0%	8,4%	94,8%	91,6%	5,2%
36	76,2%	34,6%	8,3%	94,9%	91,7%	5,1%
37	76,2%	30,6%	7,9%	94,3%	92,1%	5,7%
38	81,0%	27,4%	8,0%	94,9%	92,0%	5,1%
39	87,3%	23,3%	8,1%	95,9%	91,9%	4,1%
40	87,3%	20,5%	7,9%	95,4%	92,1%	4,6%
41	87,3%	17,8%	7,6%	94,8%	92,4%	5,2%
42	90,5%	14,6%	7,6%	95,2%	92,4%	4,8%
43	92,1%	12,8%	7,6%	95,4%	92,4%	4,6%
44	92,1%	10,9%	7,4%	94,7%	92,6%	5,3%
45	93,7%	9,2%	7,4%	95,0%	92,6%	5,0%
46	98,4%	7,6%	7,6%	98,4%	92,4%	1,6%
47	98,4%	5,8%	7,5%	97,9%	92,5%	2,1%
48	100,0%	3,8%	7,5%	100,0%	92,5%	0,0%
49	100,0%	2,5%	7,4%	100,0%	92,6%	0,0%
50	100,0%	0,7%	7,2%	100,0%	92,8%	0,0%
51	100,0%	0,6%	7,2%	100,0%	92,8%	0,0%
53	100,0%	0,5%	7,2%	100,0%	92,8%	0,0%
57	100,0%	0,4%	7,2%	100,0%	92,8%	0,0%
64	100,0%	0,2%	7,2%	100,0%	92,8%	0,0%
68	100,0%	0,1%	7,2%	100,0%	92,8%	0,0%