



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO-INFANTIL  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCGINECOLOGIA**

**TÂNIA MARIA CRUZ WERTON VERAS**

**ESTUDO DA CITOLOGIA ONCÓTICA CONVENCIONAL E  
DA DETECÇÃO DO DNA-HPV PELA CAPTURA DE  
HÍBRIDOS II NO RASTREAMENTO PRIMÁRIO DE LESÕES  
PRÉ-NEOPLÁSICAS E NEOPLÁSICAS CERVICAIS**

**Fortaleza  
2005**

TÂNIA MARIA CRUZ WERTON VERAS

ESTUDO DA CITOLOGIA ONCÓTICA CONVENCIONAL E DA  
DETECÇÃO DO DNA-HPV PELA CAPTURA DE HÍBRIDOS II  
NO RASTREAMENTO PRIMÁRIO DE LESÕES PRÉ-  
NEOPLÁSICAS E NEOPLÁSICAS CERVICAIS

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro

Co-orientador: Prof. Dr. Eugênio Pacelli de Barreto Teles

Fortaleza  
2005

TÂNIA MARIA CRUZ WERTON VERAS

ESTUDO DA CITOLOGIA ONCÓTICA CONVENCIONAL E DA  
DETECÇÃO DO DNA-HPV PELA CAPTURA DE HÍBRIDOS II  
NO RASTREAMENTO PRIMÁRIO DE LESÕES PRÉ-  
NEOPLÁSICAS E NEOPLÁSICAS CERVICAIS

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia.

Aprovada com louvor em: 04 / 04 / 2005.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Prof. Dr. Gerson Botacini das Dôres  
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

---

Prof. Dr. Eugênio Pacelli de Barreto Teles  
Universidade Federal do Ceará - UFC

*Dedico esta dissertação ...*

*... àqueles que são, verdadeiramente, meu início,  
meio e fim:*

*meus pais, Jesus e Cleide;*

*meu esposo, Manoel;*

*meus filhos, Renata e Renê.*

## AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. Luis Gonzaga Porto Pinheiro, pelo incentivo e orientação para a realização deste trabalho.

Ao prof. Dr. Eugênio Pacelli de Barreto Teles, pela determinação e esforço constante despendido na coordenação do Programa de Pós graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Ao Dr. Gerson Botacini das Dôres, pela enorme e indispensável contribuição para a realização desta pesquisa.

Ao médico Francisco Holanda Junior, colega de mestrado, pelo incentivo e partilha de conhecimentos.

Aos médicos Maria Zélia Lins, José Túlio Gomes, Francisco de Oliveira Lima e João Batista Silva, pela colaboração na coleta de dados, possibilitando um trabalho em equipe.

À médica, chefe do Laboratório de Citopatologia do Instituto de Prevenção do Câncer do Ceará (IPCC), Estefânia Mota Araripe Pereira, por toda a disponibilidade para ajuda e incentivo.

À médica, Déborah Nunes de Melo Braga, chefe do Laboratório de Anatomopatologia do IPCC, pela coordenação da revisão dos exames histopatológicos.

À prof.<sup>a</sup> Rosa Maria Salani Mota, pela paciência e dedicação na análise do banco de dados.

Aos funcionários do Setor de Informática do IPCC, Vitor Veras Thomé da Frota, Tiago Duarte e Clásio Pereira de Sousa, pela ajuda na organização e digitação dos dados.

Às enfermeiras do IPCC, pela cooperação durante o recrutamento das pacientes.

Às secretárias do IPCC, Francisca Alzenir Alves de Oliveira e Ivete da Costa Dionízio, pela constante paciência e disponibilidade.

Às colegas, Eronilza Menezes Bezerra e Neumar Paula Barros, por me permitirem encontrar tempo para realizar este estudo.

Às secretárias do Curso de Mestrado em Tocoginecologia, Gracilene Muniz Gomes e Iranilde Moreira de Souza, por todo apoio e atenção aos alunos da pós graduação.

À bibliotecária Eliene Moura, pela caprichosa normalização desse trabalho.

Ao amigo Galileu Viana Chagas Filho, pela cuidadosa revisão desta dissertação.

Aos meus queridos irmãos, Eriberto, Vânia e Sâmia, pela partilha dos sonhos e apoio em todos os momentos.

Aos meus familiares e amigos, pelo incentivo e carinho, fundamentais para o alcance dos meus objetivos.

Às pacientes, destino e fim deste trabalho, pela contribuição imprescindível.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Secretaria da Saúde do Estado do Ceará  
Instituto de Prevenção do Câncer do Ceará

**Este estudo foi parcialmente financiado por:**

Secretaria da Saúde do Estado do Ceará

Digene do Brasil Ltda.



## RESUMO

**Objetivos:** avaliar o desempenho da citologia oncótica convencional e da captura de híbridos II na detecção de lesões cervicais neoplásicas e pré-neoplásicas. **Sujeitos e Métodos:** foram recrutadas aleatoriamente 1685 mulheres, da demanda espontânea de postos de saúde da rede pública, em cinco municípios do estado do Ceará. As pacientes, após assinarem termo de consentimento, responderam a um questionário pré-elaborado e, a seguir, foram submetidas à coleta de material para CO, CH II e à realização de colposcopia, que, sendo positiva, levou à imediata biópsia dirigida das áreas anormais. Os dados foram digitados no programa Microsoft Excel 2000 e analisados no SPSS-for Windows, versão 10.0. O desempenho da CO e CH II foram calculados através da sensibilidade, especificidade, dos valores preditivos positivo e negativo e dos respectivos intervalos de confiança de 95%. Considerou-se, para análise, como padrão ouro negativo, o resultado da colposcopia negativo ou resultado negativo no exame histopatológico e, como padrão ouro positivo, o resultado positivo do histopatológico. Avaliaram-se dois pontos de corte distintos: qualquer achado pré-neoplásico e neoplásico do colo uterino e achados de lesões intra-epiteliais de alto grau ou câncer. **Resultados:** 56 mulheres (3,4%) apresentaram atipias celulares na CO, sendo a CH II positiva em 315 (19%). Embora 337(20,32%) mulheres tenham sido positivas em um dos testes, somente 19(1,1%) foram positivas nos dois. Entre as 150 que tiveram colposcopia positiva somente em 53 foram encontradas lesões no exame histopatológico, sendo a prevalência estimada de 3,2% para qualquer lesão e de 0,4% para lesões de alto grau/câncer. Considerando o ponto de corte o achado de qualquer lesão pré-neoplásica ou neoplásicas, a sensibilidade encontrada para a CO e a CH II foi de 30,2% e de 71,7%, respectivamente. A especificidade dos testes mencionados foi de 97,5% e de 82,7%. O VPP e VPN da CO foram de 28,6% e de 97,7%, respectivamente. Já o VPP e VPN da CH foram 12,1% e 98,9%. Considerando o ponto de corte lesões de alto grau ou câncer, temos: sensibilidade e especificidade da CO de 28,6% e de 99,9%, enquanto os VPP e VPN foram de 54,8% e de 99,7%, respectivamente. A CH II alcançou 100% de sensibilidade e 81,3% de especificidade. Os VPP e VPN ficaram em 2,2% e 100%. **Conclusão:** o teste de detecção do DNA-HPV pela CH II foi mais sensível, porém menos específico que a CO. Quando associado à CO, melhora significativamente a detecção das lesões cervicais, principalmente as de alto grau e câncer. Para este grupo de lesões, a CH II isolada apresentou melhor especificidade sem perda da sensibilidade, mostrando-se um bom teste para o rastreamento primário.

**Palavras chave:** Neoplasia do colo uterino, Citologia oncótica, Papilomavírus humano, Captura Híbrida.

## ABSTRACT

**Objective:** to compare the usual Pap smear (Papanicolaou) and the Hybrid Capture II tests in detecting cervical intraepithelial neoplasia in women of Ceara State. **Subjects and Methods:** 1685 women were enrolled from routine practice in five municipalities of the main Ceará State Health Regions. The whole study was explained to the volunteers, who accepted to participate by signing an informed consent form. The study procedures included filling a questionnaire and a cervical sample collection, done by a physician, for cytology and HPV-DNA Hybrid Capture, followed by a complete colposcopic evaluation with directed biopsy if necessary. Data were analyzed in *Statistical Package for Social Sciences - SPSS - for Windows 10.0*. The accuracy of both tests – Pap smear and Hybrid Capture II - was evaluated by using the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and the respective 95% confidence intervals. The negative colposcopic examination or negative histological result were considered gold standard for negative results. Positive histological results were considered gold standard for positive results. **Results:** 56 women (3,4%) had abnormal pap smear. Hybrid Capture tests were positive in 315 women (19%). Despite 337 (20,32%) tests had positive results for one of the two tests, only 19 (1,1%) were positive in both tests. Lesions were detected in 53 women among those 150 considered positive in colposcopic examination. The prevalence for any lesion was estimated in 3,2% and for high grade lesions and cancer in 0,4%. Using the cut-off point as the finding of any cervical lesion, the sensitivity of pap smear and HC II was 30,2% and 71,7%, respectively. The specificity for pap smear and HC II was 97,5% and 82,7%, respectively. The positive and negative predictive value for pap smear was 28,6% and 97,7%, respectively. The positive and negative predictive value for HC II was 12,1% and 98,9%, respectively. By using the cut-off value as high grade cervical lesions and cancer, the sensitivity and specificity for pap smear were 28,6% and 99,9%, respectively, and the positive predictive value and negative predictive value for the same test were 54,8% and 99,7%. The sensitivity and specificity for HC II were 100% and 81,3%, respectively, as well as 2,2% and 100% for positive and negative predictive value. **Conclusions:** hybrid Capture II test was more sensitive than pap smear, however Hybrid Capture II test was less specific than pap smear. When both tests were used together for detecting cervical lesions the results improved significantly, mainly high grade lesion and cancer. For this group of lesions, HC II alone, presented better specificity, without loss of the sensitivity, apparently it's a good test for primary scening.

**Key Words:** Cervix neoplasm, Pap smear, Human papillomavirus, Hybrid capture.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Distribuição das mulheres em função da idade e procedência .	45
TABELA 2 - Distribuição das pacientes em função do resultado dos exames .....	46
TABELA 3 - Distribuição das pacientes em função dos resultados observados para diagnóstico de todas as lesões .....	47
TABELA 4 - Distribuição das pacientes em função do diagnóstico do padrão ouro considerando o ponto de corte .....	48
TABELA 5 - Distribuição dos resultados da CO em função do histopatológico .....	48
TABELA 6 - Distribuição dos resultados da CH II em função do histopatológico.....	49
TABELA 7 - Desempenho da CO e da CH II para os dois pontos de corte do padrão ouro.....	50
TABELA 8 - Comparação da sensibilidade e da especificidade da CO e CH II com o teste CO/CH II de acordo com o ponto de corte ..	51

## LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>AGUS</b>	<i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i> (Atipia de células glandulares de significado indeterminado)
<b>ASCUS</b>	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (Atipia de células escamosas de significado indeterminado)
<b>CH II</b>	Captura de híbridos II
<b>CO</b>	Colpocitologia oncótica
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico
<b>et al.</b>	E outro(s), e outra(s)
<b>HPV</b>	<i>Human Papillomavirus</i> (Papilomavírus humano)
<b>HSIL</b>	<i>High grade squamous intraepithelial lesion</i> (lesão escamosa intra-epitelial de alto grau)
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IARC</b>	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer)
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>LIE</b>	Lesão intra-epitelial
<b>LIEag</b>	Lesão intra-epitelial de alto grau
<b>LIEbg</b>	Lesão intra-epitelial de baixo grau
<b>LSIL</b>	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> (lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau)
<b>NIC</b>	Neoplasia intra-epitelial cervical
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>IPCC</b>	Instituto de Prevenção do Câncer do Ceará
<b>RNA</b>	Ácido ribonucléico
<b>RLU</b>	<i>Relative light unit</i> (Unidade relativa de luz)
<b>UFC</b>	Universidade Federal do Ceará

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	14
2 OBJETIVOS .....	29
2.1 Objetivo geral .....	30
2.2 Objetivos específicos .....	30
3 PACIENTES E MÉTODOS .....	31
3.1 Desenho do estudo .....	32
3.2 Tamanho amostral .....	32
3.3 Seleção dos pacientes .....	32
3.3.1 Critérios de inclusão .....	33
3.3.2 Critérios de exclusão .....	34
3.4 Variáveis e conceitos .....	34
3.5 Técnicas, testes e exames .....	36
3.5.1 Citologia oncótica convencional .....	36
3.5.2 Captura de híbridos II .....	37
3.5.3 Colposcopia .....	38
3.5.4 Avaliação histopatológica .....	39
3.6 Instrumentos para coleta de dados .....	40
3.7 Coleta de dados .....	40
3.8 Acompanhamento das pacientes .....	40
3.9 Critérios para descontinuação .....	41
3.10 Processamento e análise de dados .....	41
3.11 Aspectos éticos .....	42
4 RESULTADOS .....	44
5 DISCUSSÃO .....	53
6 CONCLUSÕES.....	68

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	70
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA .....	80
APÊNDICES .....	82
ANEXOS .....	88

---

# INTRODUÇÃO

# 1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero, apesar de passível de prevenção, é ainda um dos mais incidentes no mundo, sendo o segundo entre mulheres nos países em desenvolvimento (LONKY, 2002). Foram estimados 470.606 casos novos desta doença e a morte de 233.372 mulheres, para o ano 2000 (FERLAY *et al.*, 2001).

O impacto do câncer cervical na vida das mulheres é maior nos países pobres, onde ocorrem 80% das mortes, representando a primeira causa de óbito por câncer entre elas, seguida de perto pelas neoplasias malignas da mama e estômago (PISANI *et al.*, 1999).

Atualmente, as taxas de mortalidade por câncer cervical são mais altas em países da América Latina, da África e do Sudeste Asiático, se comparadas às do Japão, EUA, Canadá, Austrália e países da Europa (LONKY, 2002). Nos países desenvolvidos, a incidência ajustada por idade é de 11,3/100.000 mulheres, enquanto que nos países em desenvolvimento é de 18,7/100.000 mulheres (FERLAY *et al.*, 2001).

No Brasil, a incidência e a mortalidade por câncer de colo do útero ainda são expressivamente elevadas. Para o ano 2000, ajustadas para a idade, foram respectivamente de 31,2/100.000 mulheres e de 11,5/100.000 mulheres (FERLAY *et al.*, 2001). Segundo os dados absolutos sobre a incidência e mortalidade por câncer do Instituto Nacional do Câncer (INCA), esta doença foi responsável pela morte de 3.953 mulheres no Brasil em 2000. Para 2005, são esperados 20.690 novos casos, com risco estimado de 22 casos a cada 100.000 mulheres, permanecendo o terceiro

---



câncer mais comum na população feminina, sendo superado apenas pelo de pele não melanoma e pelo de mama (BRASIL, 2004).

Desde o ano de 1998, foi iniciado, no estado do Ceará, um programa de detecção do câncer cervical com base nas diretrizes do Ministério da Saúde e conseguiu-se, entre os anos de 2000 e 2003, uma realização média de 70% dos exames citológicos necessários à cobertura da população feminina de risco (BRASIL, 2005). Mesmo assim, não se logrou obter decréscimo significativo da incidência desta neoplasia, estando, segundo o INCA, com taxa bruta esperada para 2005, de 18,70/100.000 (BRASIL, 2004) e causado 130 óbitos no ano de 2003 (BRASIL, 2003).

Através do rastreamento, grande parte dos casos de câncer do colo do útero poderia ser evitado. Na maioria dos países desenvolvidos, as taxas de mortalidade por este tipo de câncer tiveram queda significativa com a implementação em massa de programas bem estruturados, usando a citologia oncótica (CO) convencional ou teste de Papanicolaou (LAARA; DAY; HAKANA, 1987; LONKY, 2002; MANDELBLATT *et al.*, 2002). Esta diminuição de incidência coincide com o grau de organização dos programas de rastreamento, como ocorreu nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos (BISHOP *et al.*, 2000; NUOVO; MELNIKOW; HOWELL, 2001).

A redução da mortalidade depende da quantidade e qualidade dos exames realizados, como ainda do tratamento e monitoramento da população com citologias alteradas (HIRSCH; LILFORD; KITCHENER, 1999; SANKARANARAYANAN; BUDUCK; RAJKUMAR, 2001). Entretanto, poucos países em desenvolvimento foram capazes de iniciar e manter programas satisfatórios de controle do câncer cervical seja pela escassez de recursos financeiros ou pela

---

ausência da infra-estrutura necessária para continuidade dos mesmos (COSTA *et al.*, 1998; VASS *et al.*, 2001).

Aproximadamente 50% das mulheres do mundo industrializado realizam pelo menos um exame citológico de Papanicolaou a cada cinco anos, em contraste com 5% das mulheres dos países em desenvolvimento (ROBERTO NETTO *et al.*, 2002). Como conseqüência, nas populações intensamente rastreadas os índices de incidência do câncer do colo do útero decresceram até 80% (FRABLE *et al.*, 1998), enquanto nas populações desassistidas, observam-se índices semelhantes aos dos países industrializados antes da implantação de programas de detecção (LONKY, 2002).

O rastreio citológico do câncer cervical é focado na própria história natural da doença, cuja evolução é lenta, passando por estágios clínicos detectáveis e tratáveis, caracterizados por lesões conhecidas como neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) ou lesões intra-epiteliais (LIE), que, dependendo do comprometimento epitelial, podem ser classificadas de baixo ou alto grau (SANKARANARAYANAN; BUDUCK; RAJKUMAR, 2001).

A progressão das lesões de baixo grau para alto grau, quando ocorre, demora em média nove anos e, de alto grau para câncer invasor três meses a dois anos (BALL, MADDEN, 2003). Há estimativas de que 40% das LIE de alto grau não tratadas progridem para o câncer invasor ao cabo de um tempo médio de 10 anos (SAWAYA *et al.*, 2001). Estudos recentes sobre a história natural do câncer têm mostrado que a progressão do LIE de baixo grau para câncer pode não ocorrer, culminando com regressão espontânea de até 70% das lesões entre um a dois anos (MOSCICKI *et al.*, 1998; BALL, MADDEN, 2003). A detecção precoce das lesões

---

precursoras da neoplasia cervical e sua erradicação é que permite o declínio dos índices do câncer invasivo do colo. De forma geral, tem sido a citologia oncótica o método padrão de rastreio em todo o mundo.

O uso da citologia oncótica, no rastreio das lesões pré-neoplásicas, firmou-se como o melhor método de detecção do câncer em termos de relação custo-benefício. Desde a sua introdução, em 1941, e aprovação pela *American Cancer Society*, em 1945, como teste efetivo para prevenção do câncer, tem sido a ela creditada a redução da incidência, morbidade e mortalidade pelo câncer cervical em até 80% nas populações bem rastreadas (BISHOP; MARSHALL; BENTZ, 2000; NANDA *et al.*, 2000; SMITH *et al.*, 2000). Mesmo assim, o exame não é um método infalível (KOSS, 1989; REGULATORY..., 1997). Os resultados de metanálises sugerem que o rastreamento citológico tem enorme variação de sensibilidade para detectar lesões, encontrando-se valores entre 30% a 87% na detecção de lesões de baixo grau (NANDA *et al.*, 2000) e entre 11% a 99% (FAHEY *et al.*, 1995). Para lesões de alto grau a sensibilidade encontrada, segundo Nanda *et al.*, (2000) foi de 44% a 99%.

Clavel *et al.* (2001) em estudo de rastreamento realizado na França, envolvendo 7.932 mulheres, encontraram, para a CO convencional, sensibilidade de 68,1% e especificidade de 95,3% para detecção de lesões cervicais de alto grau e câncer.

Schiffman *et al.* (2000) avaliando 8.554 mulheres na Costa Rica, obtiveram sensibilidade para detectar lesões a partir de ASCUS de 77,7%, com 94,2% de especificidade.

---

As taxas de resultados falso-negativos da CO são consideradas um dos grandes problemas do método (KOSS, 1998), sendo no mínimo 5% nos melhores laboratórios (FRABLE *et al.*, 1998). Em estudo realizado por Richard (1996), foram encontradas variações de zero a 94% de falso-negativos. Revisão bibliográfica realizada por Hyppolito (1998), reunindo estudos que tinham por fim avaliar a efetividade da CO no rastreamento de lesões cervicais, encontrou sensibilidade média de 60% e especificidade entre 82% a 99,7%. Comenta ainda sobre o problema dos exames falso-negativos, significando que grande número de mulheres que têm seu teste considerado negativo quando apresentam alguma lesão, deixam de receber tratamento adequado.

Enfatizando esta problemática, Hildeshein *et al.* (1999) relatam que 57% das mulheres com câncer cervical invasivo tiveram citologia normal realizada com menos de cinco anos do diagnóstico. Também foi descrito por Sasieni, Cuzick e Lynch-Farnery (1996) que 47% das pacientes diagnosticadas com câncer cervical invasivo referem história de rastreamento adequado. Wallin *et al.* (1999), realizando revisão de citologias consideradas normais em mulheres que tiveram câncer 5,6 anos, em média, após a realização das mesmas, encontraram 50% de alterações nos esfregaços.

Uma peculiaridade do exame de Papanicolaou é a clara predominância do trabalho manual, indo desde a coleta das amostras celulares até a emissão e liberação do resultado pelo laboratório. Desta forma, o desempenho do teste depende de quão capacitados estiverem os recursos humanos envolvidos no processo (FRABLE *et al.*, 1998). Por isso, diversos fatores são apontados como responsáveis pela ocorrência de falhas no rastreamento citológico: anamnese e exame físico pouco criteriosos; coleta inadequada do material cervical, que pode não obter elementos representativos da junção escamo-colunar; erros na fixação do esfregaço na lâmina; erro de leitura; qualidade

---

insatisfatória do laboratório; despreparo do profissional médico para interpretar o laudo e conduzir o tratamento adequado e, por fim, as barreiras que se impõem diante da mulher, principalmente das classes sociais menos privilegiadas, dificultando o seguimento das recomendações pertinentes ao monitoramento, quando este se fizer necessário (KOSS, 1989; ZANOTTI; KENNEDY, 1999).

Na tentativa de minimizar o problema, principalmente no que diz respeito às taxas de falso-negativos da citologia, diversas medidas específicas têm sido adotadas, focadas sobretudo na obtenção de material adequado da cérvix, recomendando o uso de escova para coleta endocervical junto à espátula de Ayre. Aos laboratórios de citopatologia, exigiu-se a adoção de procedimentos para otimizar o controle de qualidade, como a revisão sistemática e aleatória de 10% de todos os casos negativos (FRABLE *et al.*, 1998). Estudos têm sido conduzidos no sentido de estabelecer novas diretrizes mais eficientes para incrementar o controle de qualidade dos laboratórios, como a revisão rápida de 100% das lâminas (AMARAL, 2003). Dentre todas as medidas, os indicadores obtidos pela concordância cito-histológica têm sido apontados por alguns como o método mais eficaz de se medir e garantir a qualidade dos laudos citológicos emitidos (LORETO *et al.*, 1997).

O exame de Papanicolaou é, portanto, efetivo apenas nos países com alto grau de organização, verbas suficientes disponíveis, infra-estrutura bem organizada e sistema de saúde eficiente. Na maioria dos países em desenvolvimento, rastreamentos citológicos não são viáveis para grandes populações e, quando o são, há baixo nível da qualidade nos exames (ROBERTO NETTO *et al.*, 2002). Esta lacuna é uma das razões pelas quais o câncer de colo uterino permanece com tão elevada incidência em nosso meio.

---

Atualmente considera-se o Papilomavírus humano (HPV) como o promotor da neoplasia cervical (MUNOZ; BOSCH, 1996; WALBOOMERS *et al.*, 1999; MUÑOZ, 2000; LONKY, 2002). O estudo que mais concretamente estabeleceu esta relação foi o de Walboomers *et al.* (1999), que, a partir de mais de 900 amostras oriundas de 32 hospitais de 22 países da Europa, Ásia, América (Norte, Central e Sul) e África, detectou presença de HPV em 99,7% dos casos pela reação de polimerase em cadeia (PCR) associada à sorologia.

Os papilomavirus são pequenos vírus pertencentes à família Papovaviridae e podem ser encontrados em epitélios de muitos animais, incluindo aves, répteis e mamíferos, sendo espécie específicos. Seu genoma é composto por uma dupla fita de DNA circular, com aproximadamente 8.000 pares de bases. Diferentes regiões do seu genoma têm sido estudadas, e foram identificadas de acordo com sua função na replicação viral, sendo sete regiões ditas “precoces” (early regions) – E1 a E7 e são responsáveis por processos iniciais na replicação viral, no controle de sua transcrição e na transformação celular; regiões “tardias” (late regions) – L1 e L2 – responsáveis pelas etapas finais da replicação do vírus, como a síntese de proteínas estruturais do capsídio; e uma região responsável pela modulação destes processos na célula do hospedeiro, chamada de região longa de controle (long control region – LCR) (VILLA, 1997).

A infecção genital por HPV é considerada uma das mais freqüentes doenças de transmissão sexual (KOUTSKY, 1997; HO *et al.*, 1998), admitindo-se, portanto, que o intercuro sexual seja a principal forma de transmissão. Outras formas de contaminação devem ser consideradas, uma vez que a infecção por HPV tem sido detectada também em mulheres virgens (SCHIFFMAN; KJAER, 2003).

---

Mais de cem diferentes tipos de HPV são conhecidos atualmente, identificados por diferenças genéticas na seqüência do DNA. Apenas cerca de trinta deles infectam o trato anogenital e são categorizados freqüentemente em função de sua associação com o câncer (THORP; STRIKE; SMITH, 2001). A *International Agency for Research on Cancer* (IARC), membro da *World Health Organization* (WHO), classifica a infecção pelo HPV como carcinogênica, provavelmente carcinogênica e possivelmente carcinogênica, dependendo do tipo viral. Baseado nas evidências dos últimos anos, foram classificadas como de alto risco os HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68; e baixo risco os tipos 6, 11, 42 e 44 (UNGER; DUARTE-FRANCO, 2001).

Os HPVs tipos 16 e 18, estão implicados na ocorrência da maioria dos casos de câncer cervical, sendo o HPV 16 mais freqüente no carcinoma de células escamosas e o HPV 18 nos adenocarcinomas. Estudo conduzido pela IARC, sobre o câncer cervical, identificou a presença do HPV 16 ou 18 em 67,7% dos carcinomas de células escamosas (BOSCH; DE SANJOSE, 2003).

O DNA do HPV pode ser detectado em amostras cervicais por métodos de biologia molecular, como a reação de polimerase em cadeia (PCR), a hibridização *in situ* e a captura de híbridos. Dentre eles, apenas uma segunda geração do teste baseado na captura de híbridos, a CH II, foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso comercial (COX, 1995; SMITH *et al.*, 2000).

A CH II é um teste de hibridização molecular, com amplificação do sinal dos híbridos formados, não radioativo, de procedimento rápido e leitura confiável desenhado para detectar dezoito tipos de HPV divididos em grupos de baixo risco oncológico (6, 11, 42, 43 e 44), e de alto risco oncológico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,

---

51, 52, 56, 58, 59 e 68). A sensibilidade deste método é quase similar à do PCR, e sua realização é mais rápida (LÖRINCZ *et al.*, 2002; VERNICK; STEIGMAN, 2003). A CH II permite avaliar indiretamente a quantidade de cópias virais presentes na amostra avaliada (MALLOY *et al.*, 2000; SUN *et al.*, 2001; LÖRINCZ *et al.*, 2002; SUN *et al.*, 2002). Considera-se que uma unidade relativa de luz (*Relative Light Unit*, RLU) corresponda a um picograma (pg) de DNA/ml, que equivale a 0,1 cópia viral/célula. Como a quantidade de luz emitida é proporcional à presença de DNA na amostra, todos os testes de Captura Híbrida são, ao mesmo tempo, qualitativos e quantitativos (LÖRINCZ *et al.*, 2002).

É fato que a infecção por HPV é muito freqüente, principalmente em mulheres jovens, tendo prevalência, em 36 meses, de até 43%. No entanto, na maioria dessas mulheres, a infecção regride espontaneamente, tendo, de acordo com trabalho de Ho *et al.* (1998), duração média de oito meses. Cerca de 70% das mulheres infectadas apresentarão exames negativos após dois anos (MOSCICKI *et al.*, 1998; FRANCO *et al.*, 1999). Estudos evidenciaram que a persistência da infecção, principalmente pelos tipos de alto risco, aumenta a chance de desenvolvimento de lesões de alto grau (KOUTSKY, *et al.* 1992; Ho *et al.*, 1998; NOBBENHUIS *et al.*, 1999; SCHLECHT *et al.*, 2001). Entretanto, também foi encontrado que muitas mulheres que persistem com testes positivos para HPV não desenvolvem lesões cervicais, sugerindo a associação de co-fatores, ambientais e comportamentais, para o surgimento do câncer (CANAVAN, DOSHI, 2000). Entretanto, na ausência do HPV, o papel dos co-fatores na carcinogênese cervical não é observado (BOSCH, MUNÓZ, 2002).

Portanto, identificada a forte associação entre a infecção por alguns tipos de HPV e o câncer cervical e que somente os testes de biologia molecular permitem

---



a identificação do DNA do HPV, independente ou não de alterações morfológicas induzidas pelo vírus (CLAVEL *et al.*, 2001), é válido supor que a incorporação destes testes poderia ser uma razoável alternativa no rastreamento primário de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, principalmente nos lugares onde os intervalos do rastreamento são longos ou desorganizados (KULASINGAM *et al.*, 2002).

São muitas as vantagens atribuídas ao teste. Destacam-se a pequena dependência da qualidade do material coletado, a interpretação objetiva e quantificável, o pequeno dispêndio de tempo e recursos no treinamento de pessoal técnico qualificado e a alta reprodutibilidade. Outra delas é a possibilidade da autocoleta, o que viabiliza o rastreamento de mulheres em locais onde é difícil o acesso aos centros de saúde (DÔRES, 1999; DENNY; KUTN; WRIGHT JR. *et al.*, 2003). Mostra ainda sensibilidade maior que a CO e prediz o risco para a progressão de futuras lesões (KOUTSKY *et al.*, 1992).

Dados de vários estudos de rastreamento analisados por Lörincz e Anthony (2001) sugerem que os testes para detecção de HPV são substancialmente mais sensíveis e com melhores valores preditivos negativo (VPN) que a CO convencional ou de meio líquido. Quanto à especificidade, a da CO é geralmente maior.

Segundo Sherman *et al.* (2003), um único teste negativo para DNA-HPV está associado com baixo risco de NIC III ou câncer nos próximos 45 meses. Enquanto, segundo Vince *et al.* (2002), 94,3% de mulheres com citologias positivas e com presença de HPV de alto risco mostram piora de suas lesões ou estas permanecem iguais por três anos, ao passo que, 95% das lesões nas quais não se detecta o DNA-HPV desaparecem neste mesmo período.

---

Estudo, realizado por Manos *et al.* (1999), que avaliou 995 mulheres com ASCUS a partir de uma coorte de 46.009 mulheres que compareciam a rotina normal de rastreamento nos EUA, mostrou ter o teste de detecção do HPV sensibilidade de 89,2% e especificidade de 64,1% para identificar mulheres com diagnóstico histológico de lesões de alto grau ou câncer.

Clavel *et al.* (2001) mostraram sensibilidade do teste da CH II para detectar lesões histológicas de alto grau de 100%, tendo a CO convencional apresentado sensibilidade de 68,1%. Entretanto a CH II foi menos específica (87,3%), quando comparada a CO convencional (95,3%). Quando se consideram os exames em mulheres acima de 30 anos, a CH manteve a mesma sensibilidade e aumento da especificidade (90,1%). Entretanto, se o teste de CH II fosse usado apenas nesta faixa etária, haveria, segundo os autores, importante sub diagnóstico de lesões de alto grau entre mulheres mais jovens. Esse mesmo trabalho, que incluía uma coorte de 7.932 mulheres, mostrou queda progressiva da infecção por HPV na faixa etária acima de 30 anos, o que explicaria a melhoria da especificidade do exame.

Shiffmann *et al.* (2000) avaliaram o uso da CH II e CO como ferramenta de rastreamento em 8.554 mulheres da Costa Rica. A sensibilidade obtida foi de 88,4% para lesões de alto grau ou câncer com especificidade de 89%. Quando os resultados foram calculados pela idade, a especificidade foi mais elevada para mulheres com idade mais avançada, como no estudo de Clavel *et al.* (2001). O teste foi mais sensível que a CO (88,4% versus 77,7%), porém menos específico (89% versus 94%).

Schneider *et al.* (2000), em coorte de 4.761 mulheres, todas avaliadas com CO, detecção de DNA-HPV e colposcopia, encontraram, para o teste de HPV,

---

sensibilidade e especificidade de 94,7% e de 93,4%, respectivamente. Para a CO, os valores foram de 18,4% e de 99%.

Segundo recomendações da Sociedade Americana de Câncer (ACS), a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do teste de CH II para mulheres acima de 30 anos, associado à citologia, para o rastreamento primário, uma vez que o teste nesta faixa etária apresenta um alto valor preditivo negativo (FDA, 2003).

Recentemente vários estudos foram conduzidos para verificar a correlação entre a quantidade de DNA do HPV nos esfregaços cervicais e o risco de desenvolvimento de LIE de alto grau ou câncer (CLAVEL *et al.*, 2001; ELEUTÉRIO JUNIOR *et al.*, 2002; LÖRINCZ *et al.*, 2002; SUN *et al.*, 2002). Entretanto, os resultados encontrados por esses autores foram discordantes, sendo, para alguns, mais importante a persistência da carga viral na predição do desenvolvimento das lesões cervicais (CLAVEL *et al.*, 2001; LÖRINCZ *et al.*, 2002) que a quantidade da carga viral (SUN *et al.*, 2002). Os estudos realizados por Nobbenhuis *et al.* (1999) e Liaw *et al.* (1999) sugerem que a infecção persistente por HPV de alto risco é o principal fator envolvido na progressão das lesões.

Testes para detectar o DNA-HPV têm sido, portanto, propostos para rastreamento primário de mulheres acima de 30 anos juntamente com a citologia, na triagem secundária de mulheres com ASCUS e com lesões de baixo grau, selecionando pacientes para colposcopia (VINCE *et al.*, 2002; WRIGHT JR. *et al.*, 2002 a; ASCUS LSIL TRIAGE STUDY (ALTS) GROUP, 2003) e também no controle pós-tratamento de lesões de alto grau (NOBBENHUIS *et al.*, 2001). Alguns estudos mostram a utilidade do teste na rotina do rastreamento primário das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino, quando usados isoladamente ou associada à citologia CO convencional ou

---

de base líquida (CLAVEL *et al.*, 2000; 2001; VINCE *et al.*, 2002). Porém, não existem evidências que embasem o seu uso como única forma de rastreamento primário (SCHNEIDER *et al.*, 2000; THORP; STRIKE; SMITH, 2001). Admitindo que o potencial do teste do HPV não pode ser ignorado, é mister saber como melhor usá-lo (KIRTEN, 2002).

Estudos sobre custos da incorporação dos testes de detecção do HPV para rastreio do câncer cervical têm sido realizados com base em simulações (CUZICK, SASIENI, 1997; DÔRES, 2002; MAXWELL *et al.*, 2002). Essas análises concluem que, usando um método mais sensível, como a detecção do DNA-HPV, aumentariam os custos. Entretanto, por ser mais sensível e ter alto valor preditivo negativo, pode ser feito menos freqüentemente e tornar-se mais efetivo e menos oneroso para os sistemas de saúde. Os autores mostram que a freqüência com que é realizado o rastreamento pode onerar mais que o uso de novas tecnologias. Citam ainda que economia poderia advir do fato de o rastreamento poder ser encerrado aos 50 anos nas mulheres HPV negativas, pois seria remota a possibilidade de futuro câncer cervical. Cuzick e Sasieni (1997) estimam uma economia de 30 milhões de libras por ano para o programa de rastreamento de câncer cervical britânico, ao introduzir o teste de detecção de HPV em mulheres acima de 30 anos e, simultaneamente, aumentando o intervalo de detecção de três para cinco anos.

.Baseados nos antecedentes literários acima referidos, consideramos importante executar uma avaliação da acurácia do método tradicionalmente usado no rastreio do câncer cervical na rede pública de saúde do estado do Ceará, ou seja, o exame de Papanicolaou, como também o uso de uma nova tecnologia, a CH II, quando isolada ou somada a este, na tentativa de melhorar a identificação da mulher que poderá vir a desenvolver câncer cervical.

---



---

## **OBJETIVOS**

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Verificar o desempenho da CO convencional e da detecção do DNA-HPV pela CH II no rastreamento primário de lesões cervicais neoplásicas e pré-neoplásicas, avaliando como eventos finais: presença de qualquer lesão pré-neoplásica e neoplásica e presença de lesões de alto grau ou câncer.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da CO no rastreio das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais.
  2. Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da detecção do DNA-HPV pela CH II no rastreio das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais.
  3. Comparar a sensibilidade, especificidade e valor preditivo da CO e da CH II na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais.
  4. Verificar o desempenho da CO quando associada à CH II para detecção de lesões cervicais pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais.
-

---

---

## **PACIENTES E MÉTODOS**



### **3.1 Desenho do estudo**

Estudo de corte transversal para validação de técnicas diagnósticas.

### **3.2 Tamanho amostral**

Dados de estudo anteriormente realizado com mulheres da rede pública de saúde do estado do Ceará estimam prevalência de 3,8% para lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais (HYPPPÓLITO, 2002). Outros dados da literatura que estimam prevalência de 3,4% (SCHNEIDER et al. 2000) corroboram os dados do estudo realizado em mulheres cearenses. Considerando-se erro amostral de 5% e a prevalência de lesões cervicais de 3,8%, para um erro de estimativa igual a 1%, necessitar-se-ia de uma amostra de 1.404 mulheres. No período considerado para o estudo, foram incluídas 1.658 pacientes, correspondendo a erro de estimativa aproximado de 0,92%, podendo-se supor variação de prevalência de lesões cervicais entre 2,9% e 4,7%, para intervalo de confiança de 95%.

### **3.3 Seleção dos pacientes**

Foram incluídas 1.685 mulheres não grávidas, sem antecedentes pessoais de neoplasias de colo e sem farmacoterapia vaginal recente, oriundas da demanda espontânea para realização de prevenção do câncer, da rede pública de saúde dos municípios de Fortaleza, Crato, Pedra Branca, Tianguá e Redenção, durante os meses de agosto a dezembro de 2002. A escolha destes municípios se fez em virtude de representarem as principais microrregiões, além de possuírem médicos colaboradores treinados e dispostos a participar do estudo. Todas as pacientes

---

eram informadas sobre o estudo e convidadas a participar do mesmo, através do médico assistente. Ao concordarem, tendo assinado o termo de consentimento (Apêndice A), e verificado se preenchiam os critérios de inclusão através de um *check-list* (Apêndice B), as mulheres foram entrevistadas e seus dados anotados em questionário elaborado para o estudo (Anexo A) e no prontuário do posto de saúde. Ao terem realizado todos os procedimentos planejados, foram agendadas para retorno após 45 dias. As mulheres que não retornaram para receber o resultado dos exames foram convocadas por carta (Apêndice C). As que tiveram todos os resultados negativos foram orientadas para retorno anual, e as demais, que necessitavam de tratamento, receberam assistência específica para o caso.

### **3.3.1 Critérios de inclusão**

- Consentimento informado assinado
- Mulheres com atividade sexual já iniciada
- Útero presente
- Mulheres sem antecedentes de tratamento de neoplasias do colo do útero.

### **3.3.2 Critérios de exclusão**

- Gravidez declarada, presumida ou diagnosticada
  - Uso de medicação vaginal nos últimos três dias
  - Relações sexuais até 24 horas antes do exame
-

- Pacientes em tratamento para neoplasias intra-epiteliais, câncer ou lesões condilomatosas genitais
- Colposcopia insatisfatória (junção escamo-colunar não visível).

### 3.4 Variáveis e conceitos

- **Citologia oncótica convencional:** classificada como negativa, quando apresentou resultado dentro dos limites da normalidade ou inflamatória; e positiva, quando o resultado foi compatível com ASCUS, AGUS, lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau, lesão intra-epitelial escamosa de alto grau ou câncer. ASCUS e AGUS foram à análise consideradas lesões de baixo grau. Nas análises em que se buscou como evento final o diagnóstico das LIE de alto grau e câncer no histopatológico, considerou-se a citologia oncótica negativa, quando o diagnóstico foi dentro dos limites da normalidade até lesões intra-epiteliais de baixo grau, e positivo quando o diagnóstico na CO foi LIE de alto grau ou câncer.
  - **Captura de Híbridos II:** classificado em negativo quando  $RLU < 1$ ; e positivo quando  $RLU \geq 1$ .
  - **Citologia oncótica / Captura de Híbridos II (CO/CH II):** Foi analisado um teste associando o uso da CO e da CH II para o diagnóstico de qualquer LIE de baixo grau ou mais (LIEbg ou +) e para o diagnóstico de LIE de alto grau ou mais (LIEag ou +), onde se considerou:
    - Teste CO/CH positivo: quando a CO e/ou CH II foram positivos
    - Teste CO/CH negativo: quando tanto a CO quanto a CH II foram negativos
  - **Colposcopia:** classificado em negativa quando os achados foram normais; e positiva quando foram encontrados epitélio aceto branco, epitélio branco micropapilar, pontilhado, mosaico, leucoplasia, área iodo negativa ou vasos
-

atípicos, independentemente de serem classificados como achados colposcópicos maiores ou menores.

- **Resultado histopatológico:** para o evento final o diagnóstico de LIEbg ou mais, foi classificado em negativo quando detectado colo normal, com cervicite ou metaplasia; e positivo quando detectadas alterações morfológicas compatíveis com HPV/NIC I, NIC II ou NIC III, câncer microinvasor e invasor. Para o evento final o diagnóstico de LIEag ou mais, considerou-se negativo quando presente alterações até NIC I e positivo quando presentes alterações compatíveis com NIC II ou mais.
- **Padrão ouro:** foi definido como o teste padrão ouro o resultado da colposcopia associado ao do exame histopatológico. Para o fim deste estudo, foram considerados dois eventos finais: a presença de qualquer lesão intra-epitelial de baixo grau ou câncer (LIEbg ou +) no histopatológico e a presença de LIE de alto grau ou câncer (LIEag ou +) no histopatológico.

Dessa forma definiu-se o padrão ouro negativo como:

Para o ponto de corte LIEbg ou mais : negativo na colposcopia e negativo no histopatológico para qualquer lesão pré-neoplásica ou neoplásica. Para o ponto de corte LIEag ou mais : negativo na colposcopia e negativo no histopatológico para LIE de alto grau ou câncer.

Considerou-se padrão ouro positivo como:

Para o ponto de corte LIEbg ou mais, quando o resultado do histopatológico revelou HPV, NIC I, NIC II, NIC III e câncer microinvasor e invasor. Para o ponto de corte LIEag ou mais, quando o resultado do histopatológico revelou NIC II, NIC III e câncer microinvasor e invasor.

---

### **3.5 Técnicas, testes e exames**

Todas as mulheres foram submetidas a exame ginecológico rotineiro e coleta dos testes na seguinte ordem: 1) coleta de material para CO em primeiro lugar, por ser este o exame usado na rotina de rastreamento, 2) Obtenção de raspado da endocérvice e ectocérvice para detecção do DNA HPV, usando-se o kit Digene, 3) Colposcopia, 4) Biópsia dirigida, se a colposcopia foi positiva.

#### **3.5.1 Citologia oncótica convencional**

A citologia, por ser o exame usado rotineiramente no rastreamento do câncer cervical, foi colhida em primeiro lugar. Após exposição do colo com espéculo descartável, obteve-se esfregaço, que foi constituído de amostras representativas de raspado ectocervical, obtido com espátula de Ayre, e endocervical obtido através de escova. O material foi estendido em lâminas de vidro com ponta fosca pré-identificadas, sendo imediatamente fixadas em álcool a 95%. A coloração das lâminas foi realizada pelo método de Papanicolaou e o laudo citopatológico emitido pelo Laboratório de Citologia do Instituto de Prevenção do Câncer do Ceará, obedecendo a sua rotina normal de avaliação e sem conhecimento dos técnicos de que se tratava de material para estudo clínico. Não foi realizada revisão dos laudos, exceto a preconizada para o controle de qualidade do laboratório. Foi usada, para emissão dos laudos, a terminologia do sistema Bethesda (KURMAN, SALOMON, 1997) adaptada para o sistema de informação do colo (Anexo B).

---

### 3.5.2 Captura de híbridos II

A coleta das amostras para CH II foi realizada com material apropriado, indicado para a detecção do DNA-HPV. Depois de coletado o escovado da endocérvice e ectocérvice, seguindo as indicações do fabricante, as amostras foram armazenadas e transportadas à temperatura ambiente para o IPCC, de onde foram semanalmente enviadas por malote para o laboratório da Digene em São Paulo, local em que eram processadas.

A CH II é um teste de hibridização molecular com amplificação do sinal dos híbridos formados, que são detectados através de reação enzima-substrato e leitura por quimioluminescência. A amostra é analisada por cinco procedimentos: desnaturação, hibridização, captura de híbridos, reação dos híbridos com o conjugado e detecção dos híbridos por quimioluminescência. O material coletado que pode conter o DNA é desnaturado e hibridizado com sondas específicas de ácido ribonucléico (RNA). O híbrido resultante é capturado até a superfície da placa coberta por um anticorpo anti-híbrido RNA/DNA. Este híbrido imobilizado reage com um anticorpo anti-híbrido conjugado com fosfatase alcalina e detectado com uma substância quimioluminescente. À medida que o substrato é clivado pela fosfatase alcalina, a luz emitida é medida em RLU em um luminômetro, sendo a intensidade da luz emitida proporcional à quantidade de DNA-HPV presente no material. Sendo assim, o exame apresenta estimativa semiquantitativa da carga viral no espécime avaliado (HOWARD; SELLORS; KACZOROWSKI, 2002). Para classificar o resultado da captura de híbridos e quantificar a carga viral, utiliza-se um valor de corte (*cut off*) diário, sendo que amostras com emissão de luz igual ou maior que o ponto de corte são consideradas positivas e aquelas com emissão de luz menor são consideradas negativas. O valor de corte corresponde a um pg/ml de DNA/HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus/célula.

---

A CH II usada neste estudo utilizou sondas contendo DNA-HPV de alto risco oncogênico – tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, conforme aprovado pelo FDA (LÖRINCZ *et al.*, 2002).

### 3.5.3 Colposcopia

O exame colposcópico foi realizado da forma rotineira, segundo as normas do IPCC e seguiu os seguintes tempos: 1) Limpeza do colo do útero e vagina com soro fisiológico; 2) Estudo da vascularização com filtro verde; 3) Embrocação do colo e da vagina com solução de ácido acético a 5%, seguida de avaliação das imagens e 4) Teste de SCHILLER, pela aplicação de solução iodo-iodetada.

A Classificação colposcópica utilizada no estudo seguiu a da *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC) determinada em Roma, no ano de 1990. De acordo com esta classificação, são considerados achados normais o epitélio pavimentoso original, o epitélio cilíndrico e zona de transformação normal. Os critérios de anormalidade são divididos, de acordo com a sua gravidade, em lesões maiores e lesões menores. São consideradas lesões menores as que apresentam epitélio aceto-branco fino, mosaico regular, leucoplasia fina e vasos típicos. As lesões maiores caracterizam-se por epitélio branco espessado, mosaico irregular, pontilhado irregular, leucoplasia espessada e vasos atípicos. Quando do encontro de qualquer anormalidade colposcópica, foi sistematicamente realizado biópsia com broca de Baliú, sempre priorizando obter o fragmento da área considerada mais alterada.

---

### 3.5.4 Avaliação histopatológica

O fragmento obtido foi fixado em solução de formol a 10% e encaminhado para o IPCC, laboratório referência da rede pública. Usou-se, como de rotina, o formulário padrão do Ministério da Saúde para requisição de exame histopatológico – colo do útero (Anexo B) devidamente preenchido. No laboratório foram cadastrados e processados, segundo protocolo do serviço (adaptado de MICHALANY, 1998), como se segue: descrição macroscópica, incluindo medida em três dimensões; clivagem e processamento de todo o material enviado para estudo; processamento automático em histotécnico OMA (desidratação, diafanização e impregnação em parafina a temperatura de 56 a 58° C. Após inclusão em parafina, foram realizadas secções histológicas à espessura de 5 micra em micrótono rotativo marca Leica sofrendo, a seguir, desparafinização e coloração por hematoxilina/eosina e montados em lâmina e lamínula.

A leitura das lâminas foi realizada pelos médicos anatomopatologistas do IPCC obedecendo às rotinas da instituição. Por convenção, posteriormente as lâminas foram revisadas por outro anatomopatologista sem conhecimento do resultado anterior. Quando houve divergência entre os diagnósticos, uma terceira opinião foi consultada.

As lesões foram classificadas como de caráter benigno, neoplásico ou pré-neoplásico, conforme protocolo do Ministério da Saúde para o Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero e Mama (Anexo C).

---



### **3.6 Instrumentos para coleta de dados**

Foi elaborado um questionário (Anexo A), onde foi registrada a identificação da paciente, número do prontuário do posto, local e data de atendimento, história clínica, exames realizados e, posteriormente, anotados os resultados destes. Usaram-se os formulários padronizados pelo Ministério da Saúde para requisição do exame citopatológico (Anexo B) e histopatológico (Anexo C).

### **3.7 Coleta de dados**

As pacientes do estudo foram atendidas, entrevistadas e examinadas em postos de atendimento primário da rede pública dos municípios selecionados. Todos os procedimentos de coleta dos exames de citologia, coleta do material para o teste de CH II, colposcopias e biópsias cervicais foram realizadas pela pesquisadora e médicos da equipe, nos dias de atendimento de rotina do posto.

Todas as pacientes foram entrevistadas e examinadas pelos médicos envolvidos no estudo, que também preencheram o questionário com dados de identificação da paciente e procedimentos realizados. Os resultados dos exames foram posteriormente transcritos para este documento pela pesquisadora.

### **3.8 Acompanhamento das pacientes**

Todas as pacientes selecionadas para o estudo foram oriundas do sistema público de saúde e tiveram a garantia da assistência habitualmente ofertada por este.

---

### **3.9 Critérios para descontinuação**

Após terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido, e terem se submetido aos exames, as pacientes foram excluídas do estudo quando apresentaram colposcopia insatisfatória e ainda, quando houve impossibilidade de se obter resultado do exame histopatológico.

### **3.10 Processamento e análise de dados**

Os questionários pré-codificados foram devidamente revisados pela pesquisadora e tiveram os dados digitados no programa Microsoft Excel 2000 para microcomputador, tendo sido usado para análise os programas computacionais SPSS – for Windows, versão 10.0 e Microsoft Word 2000.

Na análise, foram incluídas as mulheres recrutadas que apresentavam dados de todas as variáveis. Os casos com resultado de citologia oncológica insatisfatório foram excluídos das análises comparativas em que se usou esta variável.

Para avaliar o desempenho dos dois testes, CO e CH II, no diagnóstico das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais, calculou-se a sensibilidade, especificidade, valores de predição (positivo, negativo) de ambos, utilizando-se como padrão ouro o resultado da colposcopia e do histopatológico, como já descrito.

Os testes de comparação da sensibilidade e especificidade das variáveis observadas para diagnóstico das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero foram feitos através do Teste de MacNemar.

---

### 3.11 Aspectos éticos

O Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero e Mama, tem, como estratégia de rastreamento do câncer do colo do útero, a oferta periódica da citologia oncótica convencional à população feminina. Quando identificadas citologias alteradas, estas são encaminhadas para o exame colposcópico, não sendo este procedimento usado na rotina normal.

Este estudo visou à identificação de exame alternativo, a CH II, a fim de melhorar o desempenho da citologia oncótica no rastreio do câncer cervical.

Por utilizar exames já aceitos no rastreio primário ou secundário do câncer cervical, o estudo não suscita conflitos éticos. Foi também assegurado à mulher o sigilo das informações e o direito de recusar a participação na pesquisa, sem prejuízos na assistência que rotineiramente lhe seria ofertada pelo serviço público. A participação da paciente foi realizada exclusivamente após a assinatura do termo de consentimento informado (Apêndice A) feita na primeira consulta. Foram cumpridas as recomendações da Declaração de Helsinque (1990) com as diversas modificações já ocorridas, sendo a última a de Edimburgo, 2000. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (COMEPE), de acordo com as resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde. Protocolo número: 92/03 em reunião do dia 26 de junho de 2003 (Anexo D).

---



---

# RESULTADOS

## 4 RESULTADOS

O estudo avaliou prospectivamente 1.658 mulheres, sendo 981 (59,2%) da capital e 677 (40,8%) do interior. A idade média da clientela estudada foi de 33,4 anos, com um desvio padrão de 10,06 anos e mediana alcançada aos 33 anos (Tabela 1). Observamos que 949 mulheres (57,2%) tinham mais que 30 anos e que a média da idade na capital foi de 33,92 anos e no interior de 32,66 anos.

TABELA 1 - Distribuição das mulheres em função da idade e procedência

<b>Localização</b>	<b>n</b>	<b>Idade Media</b>	<b>Dp</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
Capital	981	33,92	10,89	14	33,00	69
Interior	677	32,66	8,67	16	32,00	69
<b>Total</b>	<b>1.658</b>	<b>33,40</b>	<b>10,06</b>	<b>14</b>	<b>33,00</b>	<b>69</b>

A média de idade das pacientes positivas no padrão ouro considerando-se a presença de qualquer lesão intra-epitelial de baixo grau (LIEbg) ou mais foi de 30,4 anos, com desvio padrão de 9,7 e mediana de 26 anos. Para as pacientes com presença de lesões intra-epiteliais de alto grau (LIEag) ou mais a média da idade foi de 32,8 anos, desvio padrão de 11,8 e mediana de 34 anos

Dentre as 1.658 mulheres estudadas, oito (0,5%) tiveram exames citológicos avaliados como insatisfatórios e não foram usados nas análises comparativas em que se usou a citologia oncológica no diagnóstico. Vale salientar, que a colposcopia foi negativa em sete delas e na que foi positiva, o exame histopatológico foi negativo para qualquer lesão. A CH II foi negativa em todas elas.

Entre os 1.650 exames avaliados, 1.594 (96,6%) foram citologias consideradas negativas. Entre os 56 (3,4%) resultados que apresentaram atipias celulares, observou-se 26 (1,6%) lâminas classificadas como ASCUS, duas (0,1%) com alterações compatíveis com AGUS, 24 (1,5%) alterações escamosas de baixo grau (HPV/NIC I) e quatro (0,2%) alterações escamosas de alto grau (NICII ou NIC III), não tendo sido encontrado nenhum exame sugestivo de câncer invasor.

Analisando os resultados da CH II, foi observado o DNA-HPV em 315 (19,0%) mulheres. A tabela 2 apresenta pormenorizadamente os resultados dos dois testes.

TABELA 2 - Distribuição das pacientes em função do resultado dos exames

<b>Exame</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
<b>Citologia oncótica</b>		
Insatisfatória	8	0,5
Normal	1.594	96,1
ASCUS	26	1,6
AGUS	2	0,1
Lesão escamosa de baixo grau	24	1,5
Lesão escamosa de alto grau	4	0,2
<b>Captura de híbridos II(*)</b>		
Negativa	1.343	81,0
Positiva	315	19,0

(\*) positivo: RLU/PCB  $\geq$  1

Observaram-se no estudo, 1.313 (79,6%) mulheres com resultados negativos na citologia e CH II, 303 (18,4%) positivas em algum dos dois testes e 34 (2,0%) positivas em ambos. Entre as 1.594 mulheres com citologia oncótica negativa, 281 foram positivas na CH II. Apenas 22 mulheres tiveram o teste de CH II

negativo quando o teste de CO foi positivo, entretanto, dentre os 315 casos positivos na CH II, 278 (89,1%) foram diagnosticados como negativos na CO.

Segundo o desenho do estudo, todas as pacientes foram submetidas a exame colposcópico e, sendo este positivo, realizado biópsia para estudo histopatológico, de imediato. Em relação ao exame de colposcopia, 1.508 (91,0%) mulheres apresentaram resultados normais, e 150 (9,0%) alterações colposcópicas, sendo, portanto, biopsiadas. Dos 150 histopatológicos resultantes, obteve-se 97 (64,7%) exames negativos e 53 (35,3%) positivos para lesão pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino. Entre as positivas, 46 (86,8%) foram lesões de baixo grau, 6 (11,3%) lesões de alto grau e 01 (1,9%) câncer invasivo.

Na Tabela 3 podemos observar a distribuição das pacientes em função dos resultados dos exames realizados.

TABELA 3 - Distribuição das pacientes em função dos resultados observados para diagnóstico de todas as lesões

Citologia	Captura Híbrida/CT	Total n pacientes	Histopatológico	
			Positivo n pacientes	Negativo** N pacientes
*	-	1		1
*	-	7		7
+	+	19	14	5
+	+	15		15
+	-	4	2	2
+	-	18		18
-	+	47	24	23
-	+	234		234
-	-	79	13	66
-	-	1.234		1.234
		1.658	53	1.605

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

\*\* = Inclui casos de colposcopia ( - ) e colposcopia ( + ) com histopatológico ( - )



Assim, para a população do estudo, observou-se a prevalência de 3,2% para qualquer lesão pré-neoplásica e neoplásica do colo do útero, e 0,4% para LIE de alto grau e câncer (Tabela 4).

TABELA 4 - Distribuição das pacientes em função do padrão ouro considerando o ponto de corte

Padrão ouro	Negativo*	%	Positivo	%	Total
	n casos		n casos		n casos
LIEbg ou +	1.605	96,8%	53	3,2%	1.658
LIEag ou +	1.651	99,6%	7	0,4%	1.658

\* = Inclui casos de colposcopia ( - ) e colposcopia ( + ) com histopatológico ( - )

Avaliando o desempenho da citologia em função do ponto de corte do padrão ouro, observamos que, das 1.594 pacientes negativas na citologia, 37 (2,3%) foram positivas no padrão ouro LIEbg ou mais. Entre os 56 casos diagnosticados como positivos na CO, 40 (71,4%) foram negativos para os dois pontos de corte do padrão ouro (Tabela 5).

TABELA 5 - Distribuição dos resultados da CO em função do histopatológico

Diagnóstico da citologia	Histopatológico						Total	
	Negativo*		Baixo Grau		Alto Grau		n	%
	n	%	N	%	n	%		
Negativo	1.557	97,7%	37	2,3%	0	0,0%	1.594	100,0%
Baixo Grau	40	76,9%	7	13,5%	5	9,6%	52	100,0%
Alto Grau/Carcinoma	0	0,0%	2	50,0%	2	50,0%	4	100,0%

\* = Inclui casos de colposcopia ( - ) e colposcopia ( + ) com histopatológico ( - )

A citologia, para a detecção de LIEbg ou mais, neste estudo, apresentou sensibilidade, com IC 95%, de 30,2% ( $\pm 6,3\%$ ) com especificidade de 97,5% ( $\pm 0,4\%$ ), tendo um VPP de 28,6% e VPN de 97,7%. Considerando-se o diagnóstico de LIEag

ou mais, a CO apresentou sensibilidade de 28,6% ( $\pm 17,1$ ) e especificidade de 99,9% ( $\pm 0,1$ ). Os respectivos VPP e VPN foram de 54,8% e 99,7%.

A CH II teve, entre os 1.343 exames diagnosticados como negativos para ausência do DNA-HPV, 15 (1,1%) positivos para lesões histológicas, sendo todas elas, lesões de baixo grau (Tabela 6). Somente dois destes casos apresentaram alterações no exame citológico, sendo diagnosticados um ASCUS e uma LIE de baixo grau.

TABELA 6 - Distribuição dos resultados da CH II em função do histopatológico

Diagnóstico da CH II	Histopatológico						Total	
	Negativo*		Baixo Grau		Alto Grau / Carcinoma			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Positivo	277	87,9%	31	9,8%	7	2,2%	315	100%
Negativo	1.328	98,9%	15	1,1%	0	0,0%	1.343	100%

\*= Inclui casos de colposcopia (-) e colposcopia (+) com histopatológico (-)

A CH II apresentou sensibilidade, com IC 95%, de 71,7% ( $\pm 6,2\%$ ) e especificidade de 82,7% ( $\pm 0,9\%$ ), com VPP de 12,1% e VPN de 98,9%, para o diagnóstico das LIE de baixo grau a câncer. Para as LIE de alto grau e câncer, a sensibilidade foi de 100% e especificidade de 81,3%. O VPP foi baixo (2,2%) enquanto que o VPN foi de 100%.

Comparando a sensibilidade e especificidade dos testes de citologia e CH II para o diagnóstico de todas as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero, observa-se que elas diferem ( $p < 0,001$ ). Segundo a amostra estudada, estima-se que a sensibilidade da CH II foi maior que da citologia (71,7% e 30,2% respectivamente). Quanto à especificidade, a citologia apresentou melhor desempenho, (97,5% e 82,7% respectivamente).

Observa-se, para o diagnóstico de LIEag ou mais, que a sensibilidade da CH II foi de 100% enquanto da citologia foi de 28,6%. Nota-se a superioridade da CH II no diagnóstico das lesões de alto grau no grupo das mulheres com este tipo de lesão. Quanto à especificidade, a CO apresentou melhor desempenho ( $p < 0,001$ ) em relação à CH II.

Na tabela 7 pode-se observar o desempenho dos dois testes e suas comparações.

TABELA 7 - Desempenho da CO e CH II para os dois pontos de corte do padrão ouro

Variável estatística	LIEbg ou +			LIEag ou +		
	CO	CH II	(p)	CO	CH II	(p)
Sensibilidade IC=95%	30,2% (±6,3)	71,7% (±6,2)	< 0,001	28,6% (±17,1)	100% (±6,2)	(1)
Especificidade IC=95%	97,5 (±0,4)	82,7 (±0,9)	< 0,001	99,9% (±0,1)	81,3 (±1,1)	< 0,001
VPP	28,6%	12,1%		54,8%	2,2%	
VPN	97,7%	98,9%		99,7%	100%	

VPP = Valor de Predição Positivo ; VPN = Valor de Predição Negativo

(1) não possível de ser comparado

Observamos que usando somente a citologia oncológica neste estudo, e considerando os 56 resultados positivos, 23 mulheres tinham alterações colposcópicas, das quais 16 apresentavam lesões histológicas. Entre as 1.557 negativas, 126 tiveram colposcopia positiva, e no histopatológico 37 foram positivas para LIEbg ou mais. Conclui-se que a citologia diagnosticou apenas 16 mulheres entre as 53 que foram positivas para LIEbg ou mais.

Usado somente a CH II e encaminhado para colposcopia as positivas, teríamos 315 mulheres com DNA-HPV com 66 colposcopias positivas, das quais 38 apresentaram alguma lesão histológica.

Entre as 1.343 mulheres com CH II negativas, encontramos alterações colposcópicas em 84 delas, das quais 15 positivas no exame histopatológico para LIE de baixo grau. Assim a CH II teria diagnosticado 38 mulheres e não identificado 15 com lesões, sendo todas elas de baixo grau.

A colposcopia foi positiva em 79 mulheres com os dois testes simultaneamente negativos, dos quais 13 apresentaram lesões histológicas, de tal forma que a colposcopia detectou sozinha 13 pacientes. Todas as lesões histológicas, nesta situação, foram também de baixo grau.

Ao se avaliar o uso do teste associado CO e CH II (CO/CH II) para o diagnóstico das LIEbg ou mais e para LIEag ou mais, sendo considerado o teste positivo quando pelo menos um for positivo, e negativo quando ambos o forem, observa-se os resultados descritos na Tabelas 8.

TABELA 8 – Comparação da sensibilidade e da especificidade da CO e CH II com o teste CO/CH II de acordo com o ponto de corte

Ponto de corte	Desempenho	Citologia	Captura Híbrida	CO/CH II	p
LIEbg (+)	Sensibilidade	30,2% (±6,3)		75,5% (±5,9)	<0,001
	IC=95%		71,7% (±6,2)	75,5% (±5,9)	0,500
	Especificidade	97,5% (±0,4)		81,4% (±0,9)	<0,001
	IC=95%		82,7% (±0,9)	81,4% (±0,9)	0,099
LIEag (+)	Sensibilidade	28,6% (±17,1)		100,0% (±0,0)	(1)
	IC=95%		100,0% (±0,0)	100,0% (±0,0)	(1)
	Especificidade	99,9% (±0,1)		79,9% (±1,0)	< 0,001
	IC=95%		81,3% (±1,0)	79,9% (±1,0)	< 0,001

(1) não possível de ser comparado

O referido teste, para diagnóstico de LIEbg ou mais, apresentou, na amostra estudada, sensibilidade de 75,5%(±5,9) e foi significativamente melhor que a citologia ( $P<0,001$ ) para as mesmas lesões. A especificidade foi de 81,4 (±1,0), tendo sido a CO mais específica. Em relação à CH II, não apresentou diferenças significativas.

Tomando como ponto de corte a detecção de LIEag ou mais pelo teste CO/CH, observa-se sensibilidade de 100% e especificidade de 79,9%, demonstrando o mesmo desempenho para a sensibilidade que a CH II, para o diagnóstico deste grupo de lesões. Quanto à especificidade, a CH II apresentou melhor desempenho. Em relação à CO, o teste foi significativamente superior no que se refere à sensibilidade para detectar LIEag ou mais, contudo, menos específico.

---

---

---

## **DISCUSSÃO**

## 5 DISCUSSÃO

No Brasil, em média, morrem 11 mulheres a cada dia por câncer do colo do útero (BRASIL, 2002b) comprovando, uma alta mortalidade da doença no País e, mais ainda, alta prevalência das lesões pré-neoplásicas, uma vez que se sabe da evolução lenta e incerta das mesmas.

Embora o exame citopatológico tenha sido introduzido no Brasil há mais de 50 anos, sua oferta à população ocorria fora de contexto organizado, o que não garantia o acesso e nem estimulava a procura aos serviços de saúde. Em 1995, após compromisso assumido durante a Conferência Mundial sobre a Mulher, ocorrida na China, o governo brasileiro passou a investir esforços na organização de um programa que fosse efetivo na detecção precoce do câncer de colo do útero. Baseado em experiência com um projeto piloto conhecido como “Viva Mulher”, coordenado pelo INCA, surgiu em 1998 o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero.

As diretrizes e estratégias traçadas para o Programa, com relação ao controle do câncer do colo do útero, contemplam a detecção precoce por meio da oferta periódica do exame citopatológico à população feminina, a garantia do tratamento adequado da doença e de suas lesões precursoras em 100% dos casos e o monitoramento da qualidade do atendimento à mulher.

Sabendo-se da variação das taxas de citologias falso-negativas, a depender da qualidade do serviço que as realiza, usando-as como único método de rastreio, o Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero deixa de identificar, no tempo certo, determinada taxa de mulheres com lesões. Embora a periodicidade da

---

realização dos exames citopatológicos recomendada pelo Programa seja de três anos, somente após a realização de dois exames anuais consecutivos com resultados negativos (BRASIL, 2002a), muitas mulheres têm como certo que um exame de Papanicolaou negativo, lhes assegura que não estão com doença naquele momento. Segundo Nanda et al. (2000), a realização de um único teste de CO perde entre 40% a 50% dos casos de LIE de alto grau ou câncer.

A CO tem sido, na grande maioria dos países e, principalmente no nosso meio, a principal ferramenta de rastreamento, porém, apesar da sua oferta à população vir aumentando consideravelmente nos últimos cinco anos, no estado do Ceará não se tem notado decréscimo significativo na incidência e mortalidade da doença.

Objetivando melhorar o rastreamento das lesões pré-neoplásicas do colo do útero, e assim diminuir a incidência do câncer invasor, tem surgido um interesse crescente em utilizar testes que envolvam a detecção do DNA-HPV isoladamente ou somados com a citologia oncótica, tanto em programas de rastreamento como na avaliação e seguimento de pacientes com citologias alteradas. Ao se optar por uma destas alternativas no rastreamento de mulheres com lesões cervicais, é importante conhecer a acurácia do método, a disponibilidade de recursos humanos e dimensionar custos e benefícios decorrentes da escolha.

O presente estudo avaliou simultaneamente os testes de CO e a detecção do DNA-HPV pela CH II para o rastreamento das lesões cervicais, tendo ainda realizado colposcopia em todas as pacientes. Foi a primeira avaliação envolvendo significativo número de mulheres conduzida pela Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, através do IPCC, unidade de referência nas ações de controle do câncer cervical. Ocorreu dentro da rotina do rastreamento, no que se refere à todos os

---



procedimentos habitualmente realizados, acrescentando-se apenas o uso da CH II. As mulheres recrutadas foram as que procuraram o atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo e oriundas de cinco municípios das três macrorregiões em que o estado do Ceará se encontra organizado na atenção à saúde.

A faixa etária da população estudada, com média de 34,4 anos e mediana de 10,06 anos, contempla a recomendada para rastreamento pelo Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero, que é de 25 a 59 anos.

A citologia oncótica foi avaliada como normal em 96,6% dos casos, estando este resultado em concordância com os dados do Ministério da Saúde, que apresentou 96,5% exames negativos entre os 7.176.411 realizados no ano de 2003. (BRASIL, 2005). Clavel *et al.* (2001) encontraram 94% de citologias normais entre 2281 mulheres examinadas na França.

Objetivando a detecção de qualquer lesão de baixo grau a câncer, usando apenas a CO, teríamos deixado de diagnosticar 37 casos positivos entre os 53 encontrados. A citologia oncótica apresentou, neste estudo, sensibilidade de 30,2% para detecção de lesões de baixo grau a câncer e de 28,6% para lesões de alto grau e câncer. Podemos considerar essa sensibilidade muito baixa quando comparada com dados da literatura nacional e internacional: 68,1% (CLAVEL *et al.*, 2001); 67% (GONTIJO, 2003), e mesmo diante da variabilidade encontrada por autores como NANDA *et al.*, (2000) que a referem entre 30% a 87% e Fahey *et al.* (1995) de 11% a 99% e (SANTOS *et al.*, 2003) de 57% a 86%.

Quanto à especificidade, a CO obteve o bom desempenho atribuído ao método, tendo sido de 97,5% considerando o diagnóstico de qualquer lesão e de 99,9% para detecção de LIE de alto grau e câncer. Somente um pequeno percentual

---

de mulheres, que não tinham lesões, foi identificado como positivo para tal. A alta especificidade de CO também foi encontrada por diversos autores: 95,3% (CLAVEL *et al.*, 2001), 86% a 100%, (NANDA *et al.*, 2000), 99% (SCHNEIDER *et al.*, 2000).

Entende-se que um teste de rastreamento é de boa qualidade quando seleciona todos os doentes da população. Desta forma, neste estudo, a CO deixou a desejar, considerando principalmente a baixa sensibilidade para detectar as lesões de alto grau em contraste com a sensibilidade de 100% obtida pela CH II no mesmo grupo de lesões.

Devemos considerar, entretanto, que em estudos de rastreio como os de Cuzick *et al.* (1999), Schiffman *et al.* (2000) e Wright Jr. *et al.* (2000), que encontraram melhores valores para a sensibilidade da citologia (52%, 77,7% e 60,7%, respectivamente), a mesma foi executada por citopatologistas experimentados e realizadas revisões sistemáticas antes da emissão do laudo final. A citologia, neste trabalho, foi realizada dentro da rotina do principal laboratório de saúde pública do estado do Ceará, e não foram realizadas revisões, exceto as preconizadas pelo controle interno de qualidade do laboratório que procedeu a leitura. Assim, os resultados apresentados são os que de fato se obtêm na prática do rastreio. Schneider *et al.* (2000), em uma coorte de 4.761 mulheres, em que as lesões cervicais foram rastreadas com CO e detecção de DNA-HPV por PCR e colposcopia, encontraram sensibilidade de 18,4% para a CO, porém, após uma segunda avaliação, esta cresceu para 46,7%. Isto prova o quanto está o método a depender da atenção e capacitação dos profissionais envolvidos no processo de emissão dos laudos. Segundo Nanda *et al.* (2000), aproximadamente dois terços dos resultados falso-negativos da CO são causados por falhas na amostra coletadas, e o restante por falhas na leitura das lâminas.

---

Mesmo nos países onde houve um decréscimo significativo da incidência e mortalidade do câncer cervical com uso da CO, notou-se uma estabilização desses índices ao cabo de algum tempo, indicando a necessidade do uso de métodos alternativos de detecção (FRANCO; DUARTE-FRANCO; FERENCZY, 2001).

Dessa forma, admitindo-se a relação entre o Papilomavírus humano e o câncer cervical, há interesse crescente no uso dos testes de biologia molecular para detectar o DNA-HPV como ferramenta de rastreamento.

O uso do teste fundamenta-se na premissa de que a detecção do DNA-HPV nas células do epitélio da cérvix uterina apresenta um desempenho diagnóstico aceitável, facilmente adaptável para a prática clínica e melhor reprodutível que a CO convencional (DÔRES, 2002; SASLOW *et al.*, 2002).

O presente estudo mostrou uma taxa de detecção do DNA-HPV em 19% das mulheres submetidas ao teste. Gontijo (2003) obteve também 19,2% de positividade usando o mesmo teste em 684 mulheres no município de Campinas. Clavel *et al.*, (2001) usando a CH II como teste de rastreamento em 7932 mulheres da França, encontraram 15,3% de positividade. Scheneider *et al.*, (2000) encontraram o DNA-HPV em 7,8% das 4761 mulheres avaliadas. Já no estudo de Souza (2004) em 1489 mulheres de 15 a 25 anos nas cidades de Porto Alegre, São Paulo, Campinas e Fortaleza, a positividade foi de 27,9%, sendo evidente, no seu estudo, a alta prevalência de infecção por HPV em mulheres mais jovens.

Admite-se que a grande maioria das mulheres infectadas pelo HPV tem uma infecção transitória, que em curto período de tempo entra em equilíbrio com seu sistema imunológico sem resultar em doença (MOSCICKI *et al.*, 1998; HO *et al.*, 1998; SASLOW *et al.*, 2002). Isto acarreta uma baixa especificidade para os testes

---

de detecção de DNA-HPV e maior taxa de resultados falso-positivos, o que tem sido considerado como um dos principais impedimentos para o seu uso no rastreio primário, uma vez que geram encaminhamentos para exames desnecessários. A regressão é maior em mulheres mais jovens, o que leva alguns autores a indicarem a realização do teste em mulheres com idade acima de 30 anos (ZEFERINO; AMARAL; DUELOTH, 2002).

No presente estudo, a CH II contribuiu com o diagnóstico de 38 (71,7%) das 53 lesões encontradas, sendo 24 delas negativas na CO. Considerando um modelo de rastreamento em que a positividade na CH II fosse critério de encaminhamento para colposcopia, teríamos encaminhado 315 mulheres, das quais 277 não apresentaram lesões no exame colposcópico. Apesar do baixo VPP da CH em relação à CO, tanto para o diagnóstico de qualquer lesão quanto para o diagnóstico das lesões de alto grau, há de se considerar o risco aumentado que as mulheres com DNA-HPV apresentam para o desenvolvimento de lesões cervicais.

Koutsky *et al.* (1992) deixam evidente que pacientes com DNA-HPV positivo, com esfregaços negativos, possuem alta possibilidade de apresentar citologia positiva nos anos subseqüentes muito mais do que aquelas que se apresentam negativas em ambos os exames. Relatam ainda que a possibilidade de desenvolver a positividade citológica depende do tipo viral detectado.

Na análise deste estudo, a CH II apresentou sensibilidade de 71,7% para diagnóstico das lesões de baixo e alto grau. Para as de alto grau, a sensibilidade foi de 100%. Estudo realizado por Clavel *et al.* (2001) apresentou sensibilidade semelhante (100%) para alto grau. Outros estudos, como o de Manos *et al.* (1999), encontraram sensibilidade de 89,2% para alto grau a partir da detecção do DNA-

---

HPV em pacientes com citologia de ASCUS. Kulasingan *et al.* (2002), usando os mesmos critérios de inclusão que os nossos, encontram sensibilidade de 90,8% para alto grau, enquanto que Schineider *et al.* (2000) encontraram 94,7%.

A grande limitação do teste da detecção do DNA-HPV é atribuída à sua baixa especificidade, uma vez que levaria mulheres não doentes a acompanhamentos desnecessários. Entretanto, não devemos esquecer que, no rastreio do câncer cervical, as mulheres positivas para o DNA-HPV constituem o grupo de risco e são as que devem mais prontamente ser monitoradas.

Quanto à especificidade, a CH II para detecção de qualquer lesão foi de 82,7%. Quando se consideram as lesões de alto grau e câncer, a especificidade foi de 81,3%, porém devemos considerar a sensibilidade de 100% para detectar este importante grupo de lesões. É conveniente frisar que os programas de rastreamento objetivam não só diagnosticar o câncer em estágios iniciais, mas, sobretudo, detectar e remover lesões de alto grau, prevenindo assim a possível progressão para o carcinoma (SANKARANARAYANAN, BUDUKH, RAJKUNAR, 2001), resultando em diminuição da morbidade e mortalidade. Assim, neste estudo, a CH II apresentou excelente desempenho para a detecção das lesões de alto grau e câncer.

As especificidades encontradas por Schiffman *et al.* (2000) de 89,0%, MANOS *et al.*, (1999) de 64,1% e Clavel *et al.* (2001). 87,3% são sempre inferiores às encontradas para a sensibilidade. Schneider *et al.* (2000) encontraram, respectivamente, valores de 94,7% e 93,4% para a sensibilidade e para a especificidade.

Na maioria dos estudos de rastreamento realizados, consideramos que a prevalência das lesões foi avaliada usando os testes de CO e detecção do DNA-

---

HPV apenas na população na qual um dos testes foi positivo, não avaliando as mulheres negativas. Isto pode comprometer a estimativa da verdadeira prevalência das lesões. No presente estudo, assim como no de Schneider *et al.* (2000), foi realizada colposcopia em todas as pacientes, e sendo positiva, feito biopsia para avaliação histopatológica das lesões, independente do resultado dos testes de CO e CH II. Dessa forma, neste estudo, a colposcopia identificou lesões confirmadas no histopatológico, em 13 pacientes negativas nos testes de CO e CH II, sendo todas elas LIE de baixo grau.

Neste ponto, vários aspectos devem ser considerados para explicar a ausência de positividade nos dois testes e a presença de lesões no histopatológico. Quanto à CO, já são conhecidos os fatores que influenciam os resultados, tais como: erros de coleta e leitura. No que tange à CH II, usou-se neste estudo, para a detecção do DNA-HPV, sondas que identificam os 13 tipos de HPV de alto risco que mais se associam ao câncer cervical. Portanto, poderiam estas lesões, terem sido induzidas por algum outro tipo viral não contemplado no teste CH II. Estudo realizado por Souza (2004) com 1318 mulheres em cinco cidades do Brasil, entre elas Fortaleza, encontrou a presença de HPV de baixo risco em 12,9% delas. Isto pode explicar a presença de lesões de baixo grau no histopatológico quando o teste CH II foi negativo. Embora o teste de CH II tenha baixos índices de falso-negativos, entre 2% a 3%, também podemos considerar esta possibilidade.

Conforme Wright Jr. *et al.* (2002b), a interpretação das biopsias cervicais pelo histopatológico, também é propensa a erros, tendo múltiplos estudos documentado altas taxas de variação entre observadores, principalmente no que diz respeito ao diagnóstico das lesões de baixo grau.

---

Neste estudo, também se observa que 15 mulheres com os testes de CO e CH II positivos, tiveram colposcopias consideradas negativas e, portanto, não se realizou biópsia. Deve-se aqui, considerar a possibilidade de falhas no exame colposcópico.

É importante reconhecer que muitos estudos que têm como padrão ouro a colposcopia ou biópsia cervical, mesmo realizada em todas as mulheres, não estão isentos de vieses. A colposcopia e a interpretação histopatológica das biópsias cervicais são muito subjetivas, logo a habilidade e experiência do colposcopista e do patologista podem ter impacto na performance.

Metanálise realizada por Mitchell *et al.* (1998) refere taxas de sensibilidade e especificidade para a colposcopia de 96% e 48%, respectivamente, quando se considera o diagnóstico de lesões de baixo grau a câncer. Para o diagnóstico de lesões de alto grau ou mais, a sensibilidade referida foi de 85% e especificidade de 69%.

Desta forma, a colposcopia, neste estudo, indicou a biópsia em 150 pacientes, das quais somente 53 foram confirmadas como tendo doença no exame histopatológico. A elevada taxa de exames colposcópicos falso-positivos, levando à realização de biópsias cervicais para estudo histopatológico, onera sem dúvida, os serviços de saúde, além de causar elevado nível de ansiedade nas mulheres que são submetidas a estes procedimentos.

Quando se avaliou o uso simultâneo da CO associada à CH II, tivemos, para o diagnóstico das LIE de baixo grau ou mais, um aumento estatisticamente significativo da sensibilidade em relação à CO (30,2% versus 75,5%), não havendo aumento significativo em relação à sensibilidade da CH II. Quanto à especificidade

---

deste teste associado, houve queda significativa quando comparada à CO, concordando com estudos recentes realizados (LIAW *et al.*, 2000, SANTOS *et al.*, 2003). Não houve diferença significativa em relação à CH isolada.

Avaliando-se o teste CO/CH II para a detecção de LIE de alto grau ou mais, é importante notar que apresentou, assim como a CH II, sensibilidade de 100%. Ambas bastante superiores à da CO quando usada isoladamente. A especificidade do teste associado apresentou-se inferior à da CO e da CH II.

Autores como Clavel *et al.* (2001), Vince *et al.* (2002) e Liaw *et al.* (2000), sugerem o uso da detecção do DNA-HPV para rastreamento primário associados à CO e no seguimento das lesões de baixo grau. Segundo Vince *et al.* (2002), o teste DNA-HPV associado à CO, no rastreamento das lesões cervicais, referenciando para colposcopia apenas mulheres com alterações citológicas de baixo grau que apresentarem positividade para o DNA-HPV, poderá trazer uma mais afetiva relação custo-benefício. Fundamentam esta proposição, afirmando que, em estudo por eles conduzido, 95,5% das mulheres com alterações citológicas de baixo grau sem HPV, normalizaram ao final de três anos, porém 94,3% das positivas para DNA-HPV, no início do estudo, tiveram progressão das lesões ou estas permaneceram iguais.

Os dados do presente estudo mostram que, para o rastreamento das LIE de alto grau ou mais, o desempenho do teste associado CO/CH II não foi superior ao da CH II. Dessa forma, o seu uso realmente aumentaria as taxas de detecção de lesões, porém certamente aumentaria os custos financeiros ao se empregar o uso concomitante de dois testes. Usando-se o teste de detecção do DNA-HPV somente após o rastreamento inicial com a CO, em nada aumentaria as taxas de detecção das

---



lesões, apenas se referenciaria para a colposcopia as mulheres que tinham risco elevado de possível progressão para câncer, ou seja, as positivas para o DNA-HPV.

Concordamos com Monsonego (2000), ao afirmar que, no modelo atual de rastreio, toda mulher é considerada de potencial risco para o câncer cervical e, mesmo quando apresentam CO negativa, são todas orientadas para a mesma frequência de rastreamento. Entretanto, é sabido que 90% das mulheres, após os 30 anos, são negativas para o DNA-HPV e, conseqüentemente, não são de risco para o desenvolvimento do câncer cervical. Por isso, o rastreio inicial com a CH II e quando positiva, a realização da citologia poderá tornar-se uma proposta mais objetiva e, provavelmente, mais econômica, por recomendar somente 10% de mulheres com DNA-HPV positivos para rastreio mais freqüente.

Recente estudo realizado por Cuzick et al. (2003), na Inglaterra, analisando o uso dos testes de detecção do HPV na rotina do rastreamento do câncer cervical, mostra dados que sustentam a sua indicação. Os resultados deste trabalho sugerem que o teste DNA-HPV não somente melhora as taxas de detecção das lesões, mas também, se apropriadamente usado, pode seguramente reduzir as taxas de referência para colposcopias e biópsias. Considerando o alto VPN do teste, os autores propõem, após o rastreio inicial com ele: retorno das mulheres com exame HPV negativo para a rotina de rastreamento; repetição do teste após 12 meses, em mulheres com exame inicial positivo e que ao realizarem CO, apresentaram alterações de baixo grau; e, ainda, estender o intervalo de rastreamento de três anos para cinco.

A CH II, nesta avaliação, apresentou ótima sensibilidade e alto valor preditivo negativo (ambos de 100%). Permitem, portanto, assim como os dados dos

---

estudos de Cuzick et al. (2003) e Monsonogo (2000), propor um modelo de detecção das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais, com uso inicial da CH II. As pacientes positivas neste teste seriam encaminhadas para a realização de CO e, quando positivas, direcionadas para a realização de colposcopia. O intervalo do rastreio das pacientes com resultado negativo seria maior que o preconizado com o uso apenas da CO. De acordo com Dôres, Taromaru e Gallo (1999), o intervalo poderia ser de cinco anos e a possibilidade de uma nova infecção de 0,5% ao ano.

Desta forma, a coleta do exame citológico, realizada nas pacientes HPV positivas, poderia ser mais criteriosa e a leitura feita com maior rigor. Contribuiria para isso o conhecimento da presença do principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical, além da redução da carga de trabalho decorrente da diminuição do número de citologias a serem examinadas.

Os dois estudos anteriormente citados referem que é provável uma diminuição dos custos financeiros para os sistemas de saúde, com um programa de rastreamento do câncer cervical, focado no uso da CH II, da forma como propõem. Sendo usado em grande escala, o valor do exame tornar-se-ia mais acessível, além da economia com a provável diminuição do número de consultas, colposcopias e biópsias levando a exames histopatológicos desnecessários.

O uso da detecção do DNA-HPV pela CH II mostrou-se de utilidade no rastreio do câncer cervical, desde que haja a compreensão de que não é teste diagnóstico e sim de rastreamento. Indicam que mulheres com resultados positivos precisam de avaliação adicional e acompanhamento, e não que necessariamente estejam doentes.

---

Neste estudo, independente da comparação com teste de detecção do DNA-HPV, a qualidade do rastreamento citológico de rotina deixou a desejar e precisa ser melhorado consideravelmente. Sabemos que as mulheres foram atendidas por profissionais médicos ginecologistas e que as amostras foram colhidas com uso da espátula e escova endocervical. A leitura dos esfregaços foi realizada em laboratório de referência que obedece às orientações do INCA sobre controle de qualidade. Em virtude disto, podemos admitir que as condições para realização do rastreio pela CO foram as mais favoráveis para obtenção de um exame de melhor desempenho, dentro da rotina de avaliação.

Mesmo com todos os cuidados anteriormente citados, a CO não detectou 37 lesões, das quais duas de alto grau. Isto nos leva, sem dúvida, a uma reflexão sobre a necessidade de maiores capacitações e revisões em todas as etapas do processo de rastreamento do câncer cervical com uso da citologia oncótica.

Precisamos considerar, sobretudo, a oferta de um rastreamento mais eficiente para a população, o que culminaria com a redução da incidência e mortalidade pelo câncer cervical, evitando o sofrimento desnecessário imposto a tantas mulheres.

---

---

## **CONCLUSÕES**

1. A sensibilidade da CO convencional para o diagnóstico de qualquer lesão pré-neoplásica e neoplásica cervical foi de 30,2% com especificidade de 97,5%, VPP de 28,6% , VPN de 97,7% .Para detectar lesões de alto grau ou mais, a CO teve sensibilidade de 28,6% e especificidade de 99,9%. O VPP de 54,8% e VPN de 99,7%.
  2. A detecção do DNA-HPV pela CH II mostrou sensibilidade de 71,7% e especificidade de 82,7% para o diagnóstico de qualquer lesão pré-neoplásica e neoplásica cervical, com VPP de 12,1, VPN de 98,9. Para detectar lesões de alto grau a câncer, a sensibilidade foi de 100% com especificidade de 81,3%. O VPP de 2,2% e VPN de 100%.
  3. A CO apresentou sensibilidade significativamente menor ( $p < 0,001$ ) para o diagnóstico de qualquer lesão pré-neoplásica e neoplásica cervical quando comparada à CH II, como também para o diagnóstico das LIE de alto grau ou mais. A especificidade da CH II, considerando os dois pontos de corte, foi menor que a da CO ( $p < 0,001$ ).
  4. Para a CO associada à CH II, obtivemos sensibilidade de 75,5% e especificidade de 81,4% para o diagnóstico de LIE de baixo grau ou mais. Considerando a detecção de LIE de alto grau ou mais, o teste CO/CH II mostrou sensibilidade superior à da CO. A especificidade do teste foi significativamente inferior à da CO e à da CH II quando usadas isoladamente.
-

---

---

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

ASCUS LSIL TRIAGE STUDY (ALTS) GROUP. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. **Amer. J. Obstet. Gynecol.**, v. 188, n. 6, p. 1393-1400, 2003.

BALL, C.; MADDEN, J.E. Update on cervical cancer screening. Current diagnostic and evidence-based management protocols. **Postgrad Med.**, v. 113, n. 2, p. 59-70, 2003.

BISHOP, J.W.; MARSHALL, C.J.; BENTZ, J.S. New technologies in gynecologic cytology. **J. Reprod. Med.**, v. 45, n. 9, p. 701-719, 2000.

BOSCH, F.X.; MUÑOZ, N. The viral etiology of cervical cancer. **Virus Res.**, v. 89, p. 183-190, 2002.

BOSCH, F.X.; DE SANJOSE, S. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. **J. Natl. Cancer Monogr.**, v. 31, p. 3-13, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2003. 92p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero (Normas de recomendações do INCA). **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 48, n. 1, p. 13-15, 2002a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. **Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. **Distribuição dos resultados de exames citopatológicos por UF de residência da mulher - período 2003, 2004**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 2 jan. 2005.

---

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. **Estimativas 2005. Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2004. p. 34-56.

CANAVAN, T.P.; DOSHI, N.R. Cervical cancer. **Am. Fam. Physicians**, v. 61, p. 1369-1376, 2000.

CLAVEL, C.; MASURE, M.; BORY, J.P.; PUTAUD, I.; MANGEONJEAN, C.; LORENZATO, M.; NAZEYROLLAS, P.; GABRIEL, R.; QUEREUX, C.; BIREMBAUT, P. Human papillomavirus testing in primary screening for detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. **Br. J. Cancer**, v. 89, p. 1616-1622, 2001.

COSTA, S.; SIDERI, M.; BUCCHI, L.; SCHETTINO, F.; MAINI, I.; SPINACI, L. Cervicography and HPV DNA testing as a triage criteria for patients with abnormal Pap smear. **Gynecol. Oncol.**, v. 71, p. 404-409, 1998.

COX, J.T. HPV DNA testing: clinical boon or boondoggle? **Lancet**, v. 346, p. 717-718, 1995.

CUZICK, J.; BEVERLEY, E.; HO, L.; TERRY, G.; SAPPER, H.; MIELZINSKA, I.; LÖRINCK, A.; CHAN, W.K.; KRAUSZ, T.; SOUTTLER, P. HPV testing in primary screening of older women. **Brit. J. Cancer**, v. 81, p. 554-558, 1999.

CUZICK, J.; SZAREWSKI, A.; CUBIE, H.; HULMAN, G.; KITCHENER, H.; LUESLEY, D.; MCGOOGAN, E.; MENON, U.; TERRY, G.; EDWARDS, R.; BROOKS, C.; DESAI, M.; GIE, C.; HO, L.; JACOBS, I.; PICKIES, C.; SASIENI, P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: HART study. **Lancet**, v. 362, p. 1871-1876, 2003.

CUZICK, J.; SASIENI, P. Estimates of the cost impact of introducing human Papillomavirus testinf into cervical screeming programme. *In*: FRANCO, E.L.; MONSONEGO, J. **New development in cervicl cancer screeming and prevention**. London: Fields, 1997. chapt. 42, p. 364-372.

DECLARAÇÃO de Helsinque. Recomendaciones para guiar los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos. **Bol. Sanit. Panam.**, v. 108, n. 5/6, p. 626-637, 1990.

DENNY, L.; KUTN, L.; WRIGHT JR., T.C. Cervical cancer screening in non-industrialised countries. **Papillomavirus Report**, v. 14, n. 5, p. 209-214, 2003.

DÔRES, G.B. **Biologia molecular**: indicação e interpretação de resultados. 2002. Disponível em: <<http://www.digene.com.br/biblioteca>>. Acesso em: 2 jan. 2005.

DÔRES, G.B.; TAROMARU, E.K.; GALLO, C. Aspectos atuais do rastreamento das lesões HPV-induzidas e do câncer do colo uterino com métodos morfológicos e biomoleculares. **Newslab**, v. 35, p. 196-205, 1999.

---



ELEUTÉRIO JUNIOR, J.; CAVALCANTE, D.I.M.; TEIXEIRA, F.M.; ELEUTÉRIO, R.M.N. Carga viral de HPV de alto risco por captura híbrida e lesões intra-epiteliais escamosas cervicais. **RBAC**, v. 34, n. 4, p. 193-194, 2002.

FAHEY, M.T. *et al.* Meta-analysis of Pap test accuracy. **Am.J. Epidemiol.**, v. 141, p. 680-689, 1995.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Aprova a extensão do uso do teste de HPV**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2003/new00886.html>>. Acesso em: 31 mar. 2003.

FERLAY, I.; BRAY, F.; PISANI, P.; PARKIN, D.H. **Globocon 2000**: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC Cancer Base n. 5. Lyon: IARC Press, 2001.

FRABLE, W.J.; AUSTIN, R.M.; GREENING, S.E.; COLLINS, R.J.; HILLMAN, R.L.; KOBLER, P.T.; KOSS, L.G.; MITCHELL, H.; PEREY, R.; ROSENTHAL, D.L.; SIDOTI, M.S.; SOMRAK, T.M. IAC task force summary. **Acta Cytol.**, v. 42, n. 1, p. 78-119, 1998.

FRANCO, E.L.; DUARTE-FRANCO, E.; FERENCZY A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. **CMAJ**, v. 164, n. 7, p. 1017-1025, 2001.

FRANCO, E.L.; VILLA, L.L.; SOBRINHO, J.P.; PRADO, J.M.; ROUSSEAU, M.C.; DESY, 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, n. 5, p. 1415-1423, 1999

GONTIJO, R. C. **Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais em uma unidade básica de saúde de Campinas**. 2003. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.

HILDESHEIM, A.; HADJIMICHAEL, O.; SCHWARTZ, P. E.; WHEELER, C. M.; BARNES, W.; LOWELL, D. M.; WILLET, J.; CHIFFMAN, M. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. **Amer. J. Obstet. Gynecol.**, v. 180, p. 571-577, 1999.

HIRSCH, M.; LILFORD, R.; KITCHNER, H. C. Efficacy of cervical-smear collection devices: Systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 354, p. 1763-70, 1999.

HO, G.Y.F.; BIEMAN, R.; BEARDSLEY, L.; CHANG, C.J.; BURK, R.D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. **N. Engl. J. Med.**, v. 388, n. 4, p. 23-28, 1998.

---

HOWARD, M.; SELLORS, J.; KACZOROWSKI, J. Optimizing the hybrid capture II human Papillomavirus test to detect cervical intraepithelial neoplasia. **Obstet. Gynecol.**, v. 100, p. 972-980, 2002.

HYPOLITO, S.B. **Systematic bibliographic review, cytology as a cervical cancer screening test: how effective is it?** 1998. Dissertação (Specialization en Medicine et en Biologic de la Reproduction) – Univesité de Genève, Genebra, 1998.

HYPOLITO, S.B. **O uso do ácido acético no diagnóstico precoce do câncer cérvico-uterino.** 2002. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2002.

KIRTEN, J.M. Testing for human papillomavirus in women with abnormal pap smear results. **JAMA**, v. 288, n. 11, p. 1350-1361, 2002.

KOSS, L.G. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. **JAMA**, v. 261, n. 5, p. 737-743, 1989.

KOUTSKY, L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Am. J. Med.**, v. 102, n. 5A, p. 3-8, 1997.

KOUTSKY, L.; HOLMES, K.K.; CRITCHLOW, C.W.; STEVENS, C.E.; PAAVONEN, J.; BECKMANN, A.M.; DEROUEN, T.A.; GALLAWAY, D.A.; VERNON, D.; KIVIAT, N.B. A chort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia gredo 2 ou 3 in relation to papillomavirus infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 327, p. 1272-1278, 1992.

KULASINGAM, S.I.; HUGHES, J.P.; KIVIAT, N.B.; MAO, C.; WEISS, N.S.; KUYPERS, J.M.; KOUUSTKY, L.A. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. **JAMA**, v. 288, p. 1749-1757, 2002.

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

LAARA, E.; DAY, N. E.; HAKAMA, M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: Association with organized screening programs. **Lancet**, v. 1, p. 1247-1249, 1987.

LIAW, K-L.; GLASS, A.G.; MANOS, M.M.; GREER, C.E.; SCOTT, D.R.; SHERMAN, M.; BURK, R.D.; KURMAN, R.J.; WACHOLDER, S.; RUSH, B.B.; CADELL, D.M.; LAWLER, P.; TABOR, D.; SCHIFFMAN, M. Detection of human Papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 91, n. 11, p. 954-960, 1999.

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

---

LORETO, C.; MAEDA, M.Y.S.; UTAGAWA, M.L.; LONGATO FILHO, A.; ALVES, V.A.F. Garantia de qualidade em Citologia: aspectos da correlação cito-histológica. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 43, n. 3, p. 195-198, 1997.

LÖRINCZ, A.; ANTHONY, J. Advances in HPV detection by hybrid capture. **Papillomanvirus Report**, v. 12, n. 6, p. 145-154, 2001.

LÖRINCZ, A.T.; CASTLE, P.E.; SHERMAN, M.E.; SCOTT D.R.; GLASS, A.G.; WACHOLDER, S.; RUSH, B.B.; GRAVITT, P.E.; SCHUSSLER, J.E.; SCHIFFMAN, M. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN 3 or cervical cancer. **Lancet**, v. 360, p. 288-289, 2002.

MANDELBLATT, J.; LAWRENCE, W.; WOMACK, S.M.; JACOBSON, D.; YI, B.; HWANG, Y.; GOLD, K.; BARTER, J.; SHAR, K. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer (structured abstract). **JAMA**, v. 287, p. 2372-2381, 2002.

MANOS, M.M.; KINNEY, W.K.; HURLEY, L.B.; SHERMAN, M.E.; SHICH-NGAI, J.; KURMAN, R.J.; RANSLEY, J.E.; FETTERMAN, B.J.; HARTINGER, J.S.; MCINTOSH, K.M.; PAWLICK, G.E.; HIATT, R.A. Identify women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing. **JAMA**, v. 281, n. 17, p. 1605-1610, 1999.

MAXWELL, G. L.; CARLSON, J.W.; OCHOA, M.; KRIVAK, T.; ROSE, G.S.; MYERS, E.R. Cost and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. **Am. Coll. Obstet. Gynecol.**, v. 100, n. 4, p. 740-748, 2002.

MICHALANY, J. **Técnica histológica em anatomia patológica**: com instruções para o cirurgião, enfermeira e citotécnico. 3. ed. São Paulo: Michalany, 1998. p. 24-111.

MITCHELL, M. F.; SCHOTTENFELD, D.; TORTOLERO-LUNA, G.; CANTOR, S. B.; RICHARDS-KORTUM, R. R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. **Obstet. Gynecol.**, v. 91, n. 4, p. 626-631, 1998.

MONSONEGO, J. Role of HPV testing in secondary and primary screening of cervical neoplasia. **J. Lower Gen. Tract Dis.**, v. 4, n. 2, p. 108-113, 2000.

MOSCICKI, A.B.; SHIBOSKI, S.; BROERING, J.; POWELL, K.; CLAYTON, L.; JAY, N.; DARRAGH, T.M.; BRESCIA, R.; KONOWITZ, MILLER, S.B.; STONE, J.; HANSON, E.; PALEFSKY, J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. **J. Pediatr.**, v. 132, n. 2, p. 277-284, 1998.

MUÑOZ, N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. **J. Clin. Virol.**, v. 19, p. 1-5, 2000.

---

- MUÑOZ, N.; BOSCH, X. F. Relación causal entre virus del papilloma humano y câncer cervicouterino y consecuencias para la prevención. **Bol. Of. Sanit. Panam.**, v. 121, n. 6, p. 550-565, 1996.
- NANDA, K.; MCCROY, C.; MYERS, E.R.; BASTIAN, L.A.; HASSELBLAD, V.; HICKEY, J.D.; MATCHAR, D.B. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. **Ann. Int. Med.**, v. 132, n. 10, p. 810-818, 2000.
- NOBBENHUIS, M.A.E.; MEIJER, C.J.L.M.; AVN DEN BRULE, A.J.C; ROZENDAAL, L.; VOORHOST, F.J.; RISSE, E.K.; VERHEIJEN, R.H.M. ; HELMERHORST, T.J.M. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. **Brit. J. Cancer**, v. 84, n. 6, p. 796-801, 2001.
- NOBBENHUIS, M.A.E.; WALBOOMERS, J.M.M.; HELMERHORST, T.J.M.; ROZENDAAL, L.; REMMINCK, A.J.; RISSE, E.K.; VAN DER LINDEN, H.C.; VOORHOST, 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. 345, n. 9172, p. 20-25, 1999.
- NUOVO, J.; MELNIKOW, J.; HOWELL, L.P. New tests for cervical cancer screening. **Am. Fam. Physician**, v. 64, p. 780-786, 2001.
- PISANI, P. *et al.* Estimates of the worldwide mortality from 25 cancer in 1990. **Intern. J. Cancer**, v. 83, p. 18-29, 1999.
- REGULATORY Closure of cervical cytology laboratories: recommendations for a public health response. **MMWR**, v. 46, p. 1-19, 1997.
- RIBALTA NETTO, A.; FOCCHI, J.C.L; BARACAT, E.C. Alternativas para o rastreamento do câncer do colo uterino. **Femina**, v. 30, n. 10, p. 693-698, 2002.
- RICHARD, M.D. Cytopathology of False Negatives Preceding Cervical Carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 175, n. 4, p. 1110-1113, 1996.
- SANKARANARAYANAN, R.; BUDUCK, A.M.; RAJKUMAR, R. Effective screening programs for cervical cancer in low and middle-income developing countries. **Bull. WHO**, v. 79, p. 954-962, 2001.
- SANTOS, A.L.F.; DERCHAIN, S.F.M.; CALVET, E.B.; MARTINS, M.R.; DUFLOTH, R.M.; MARTINEZ, E.Z. Desempenho do exame colpocitológico com revisão por diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical graus 2 e 3. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 1029-1037, 2003.
- SASIENI, P.; CUZICK, J. Could HPV Testing become the sole primary cervical Screening Test? **J. Med. Screen**, v. 9, p. 49-51, 2002.
-

SASIENI, P.D.; CUZICK, J.; LYNCH-FARNERY, R. Estimating the efficacy of screening by auditing smcar histories of womem with and without cervical cancer. the National Co-ardinating Network for Cervical Screening Working Group. **Br. J. Cancer**, v. 73, p. 1001-1005, 1996.

SASLOW, D.; RUNOWICZ, C.; SOLOMON, D.; MOSCICKI, A.B.; SMITH, R.A.; EYRE, H. American Cancer Society Guideline for the carly detection of Cervical Neoplasia and cancer. **CA Cancer J. Clin.**, v. 52, p. 342-362, 2002.

SAWAYA, G.F.; BROWN, A.D.; WASHINTON, A.E.; GARBER, A.M. Clinical practice: current approaches to cervical-cancer screening. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 2, p. 1603-1607, 2001.

SCHIFFMAN, M.; HERRERO, R.; HILDESHEIM, A.; SHERMAN, M.E.; BRATTI, M.; WACHOLDER, S.; ALFARO, M.; HUTCHINSON, M.; MORALES, J.; GREEBERG, M.D.; LORINCZ, A.T. HPV DNA testing in cervical câncer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica. **JAMA**, v. 283, n. 1, p. 87-93, 2000.

SCHIFFMAN, M.; KJAER, S.K. Chapter 2: natural history of anagenital human papillomavirus infection and neoplasia. **J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.**, v. 31, p. 14-19, 2003.

SCHLECHT, N.F.; KULAGA, S.; ROBITAILLE, J.; FERREIRA, S.; SANTOS, M.; MIYAMURA, R.A.; DUARTE-FRANCO, E.; ROHAN, T.E. ; FERENEZY, A.; VILLA, L.L.; FRANCO, E.I. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia, **JAMA**, v. 286, p. 3106-3114, 2001.

SCHNEIDER, A.; HOYER, H.; LOTZ, B.; LEISTRITZA, S.; KÜHNE-HEID, R.; NINDL, I.; MILLER, B.; HAERTING, J.; DÜRST, M. Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. **Int. J. Cancer**, v. 89, p. 529-534, 2000.

SHERMAN, M.E.; LORINCZ, A.T.; SCOTT, D.R.; WACHOLDER, S.; CASTLE, P.E.; GLASS, A.G.; MIELZYNSKA-LOHNAS, I.; RUSH, B.B.; SHIFFMAN, M. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-Y car cohort analysis. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 95, n. 1, p. 46-51, 2003.

SMITH, R.A.; METTLIN, C.J.; DAVIS, K.J.; EYRE, H. American cancer society guidelines for the early detection of cancer. **Ca Cancer J. Clin.**, v. 50, p. 34-39, 2000.

SOUZA, E.P. **Epidemiologia da infecção genital por HPV e anormalidades na citologia cervical em mulheres jovens brasileiras**. 2004. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

---

SUN, C.A.; LAI, H.; CHANG, C.; NIEH, S.; YU, C.P.; CHU, T.Y. The significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix. **Gynecol. Oncol.**, v. 83, p. 95-99, 2001.

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

THORP, D.; STRIKE, D.; SMITH, J.C. HPV DNA testing for cervical cancer. **Technology Assessment Report**, v. 56, p. 1-20, 2001.

UNGER, E.R.; DUARTE-FRANCO, E. Human Papillomaviruses: Into the new millennium. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v. 28, n. 4, p. 653-666, 2001.

VASS, L.; HERBERT, A.; MONTANARI, G.; NARYSHKIN, S.; SARAIYA, U.B.; SMITH, J.H.F. Obligation to provide appropriate patient management. **Acta Cytol.**, v. 45, n. 4, p. 502-508, 2001.

VERNICK, J.P.; STEIGMAN, C.K. **The HPV DNA virus hybrid capture assay**: What is it – and where do we go from here? 2003. Disponível em: <http://www.mlo-online.com>>. Acesso em: 23 dez. 2004.

VILLA, L.L. Human papillomaviruses and cervical cancer. **Adv Cancer Res.**, v. 71, p. 321-341, 1997.

VINCE, A. ; KUTELA, N. ; ISCIC-BES, J. ; HARNI, V. ; IVANISEVIC, M. ; SONICKI, Z. ; CULIG, Z. ; POLJAK, M. Clinical utility of molecular detection of human papillomavirus in cervical samples by capture technology. **J. Clin. Virol.**, v. 25, p. :109-112, 2002.

WALBOOMERS, J.M.; JACOBS, M.V.; MANOS, M.M.; BOSCH, F.X.; KUMMER, J.A.; SHAH, K.V.; SNUBERTS, P.J.; PETO, J.; MEIJER, C.J.L.; MUÑOZ, N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J. Pathol.**, v. 189, n. 1, p. 12-19, 1999.

WALLIN, K-L.; WIKLUND, F.; ANGSTRÖM, T.; BERGMAN, F.; STENDAHL, U.; WADELL, G.; HALLMANS, G.; DILLNER, J. Type – specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, n. 22, p. 1633-1638, 1999.

WRIGHT JR., T.C.; DENNY, L.; KUHN, L.; POLLACK, A.; LORINCZ, A.; HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 283, p. 81-86, 2000.

---

WRIGHT JR., T.C.; COX, J.T.; MASSAD, L.S.; CARLSON, J.; TWIGGS, L.B.; WILKINSON, E.J. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with cervical cytological abnormalities. **JAMA**, v. 287, n. 16, p. 2120-2129, 2002a.

WRIGHT JR., T.C.; DENNY, L.; KUHN, L.; GOLDIE, S. Use of visual screening methods for cervical cancer screening. **Obstet Gynecol Clin North Am.**, v. 29, p. 701-734, 2002b.

ZANOTTI, K.; KENNEDY, W.A. Screening for Gynecologic Cancer. **Med. Clin. North Am.**, v. 83, n. 6, p. 1467-1487, 1999.

ZEFERINO, L.C.; AMARAL, R.G.; DUELOTH, R.M. HPV e neoplasia do colo do utero. **Femina**, v. 30, p. 471-475, 2002.

---

---

---

## **BIBLIOGRAFIA CONSULTADA**



## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10520**: informação e documentação: apresentação de citações em documentos. Rio de Janeiro, 2002.

\_\_\_\_\_. **NBR 12225**: títulos de lombada. Rio de Janeiro, 1992.

\_\_\_\_\_. **NBR 14724**: informação e documentação: trabalhos acadêmicos - apresentação. Rio de Janeiro, 2002.

\_\_\_\_\_. **NBR 6023**: informação e documentação: referências – elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

\_\_\_\_\_. **NBR 6024**: numeração progressiva das seções de um documento. Rio de Janeiro, 1989.

\_\_\_\_\_. **NBR 6027**: sumário. Rio de Janeiro, 1989.

MOURA, Eliene. **Bases para a comunicação científica**: normalização de monografias dissertações e teses. Fortaleza: INESP, 2003.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Biblioteca de Ciências e Tecnologia. **Guia para normalização de trabalhos acadêmicos**. Fortaleza, 2002. Disponível em: <<http://www.npd.ufc.br/bibct>>. Acesso em: 30 abr. 2002.

---

# APÊNDICES

## APÊNDICES

### Apêndice A - Termo de Consentimento

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DA CITOLOGIA ONCÓTICA NO ESTADO DO CEARÁ, PARA DETECÇÃO DAS LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS E NEOPLÁSICAS DO COLO DO ÚTERO

PESQUISADOR: Tânia Maria Cruz Werton Veras

ORIENTADOR: Luiz Gonzaga Porto Pinheiro

#### **Introdução:**

Este documento lhe dará as informações necessárias para ajudá-la a decidir se você deseja participar deste estudo. Ele lhe permitirá compreender de forma completa e simples as razões científicas do mesmo, bem como seus direitos e responsabilidades no caso de decidir participar do mesmo. Somente após a sua leitura completa e esclarecimento de todas as dúvidas que você possa ter, é que o mesmo deverá ser assinado, caso você esteja de acordo.

#### **Objetivo do Estudo:**

Apesar de passível de prevenção e cura, quando diagnosticado precocemente, o câncer do colo do útero é um dos mais freqüentes na mulher brasileira, sendo superado apenas pelo de mama. Vários fatores estão relacionados a um risco maior de surgimento desta doença, tais como início de vida sexual precoce, ter um grande número de parceiros sexuais, ter tido muitos filhos, ser fumante e, principalmente, ter doenças sexualmente transmissíveis. Os estudos atuais mostram que o câncer do colo uterino é causado por um vírus chamado Papilomavirus Humano (HPV) que é adquirido preferencialmente na relação sexual. Por esta razão, toda mulher que já tenha iniciado atividade sexual deve submeter-se ao exame de prevenção. Este exame, conhecido como exame de Papanicolaou, em homenagem ao médico que o idealizou, é realizado através da análise das células colhidas de raspado do colo do útero. Quando estas apresentam alterações, a mulher deverá ser submetida a outros exames e encaminhada para tratamento, se necessário. No entanto este exame poderá apresentar falhas, o que levaria a termos mulheres com problemas e que não foram identificadas.

Queremos avaliar, com este estudo, o nível de confiança dos exames de Papanicolaou realizados no estado do Ceará, uma vez que este é o único exame usado para rastreamento inicial do câncer de colo de útero e de mais fácil acesso a todas as mulheres.

#### **Projeto do Estudo:**

Este estudo será realizado em postos de saúde da rede pública, dos municípios de Fortaleza, Crato, Pedra Branca, Ibiapina e Redenção. Serão recrutadas 1875 mulheres que voluntariamente se dirigirão a estes locais para realizarem o exame de prevenção do câncer de rotina. Caso você concorde em participar deste estudo, responderá a um **questionário** no qual serão feitas perguntas sobre você e, posteriormente, será submetida aos seguintes exames:

---

1-) Coleta de material do colo uterino com uma espátula de madeira (espátula de Ayre) e coleta de material do canal cervical com escova, que serão enviados para análise das células (**exame de Papanicolaou**).

2-) Coleta de material do colo uterino para **exame de Captura Híbrida**, com escova de *kit* apropriado (exame que verifica se você tem os principais tipos de HPV).

3-) **Exame de Colposcopia** (realizado com um aparelho que possui um sistema de lentes que aumenta o tamanho do colo em até 14 vezes e o uso de substâncias como o ácido acético a 5% e o lugol, que auxiliam na identificação de tecidos anormais)

4-) Se o exame de colposcopia apresentar alterações, será retirado um pequeno fragmento do seu colo. Este exame é chamado de **Biópsia** e será encaminhado para análise.

5-) Você receberá todos os resultados dos exames realizados e a garantia de tratamento, quando necessário.

**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 usa exames já estabelecidos como necessários para o diagnóstico das lesões do colo do útero, e não acarreta danos à sua saúde.

**Critérios de inclusão:**

Residir em um dos municípios selecionados.

Idade a partir de 14 anos.

Ter iniciado atividade sexual

Sem antecedentes de tratamento de neoplasias do colo.

**Critérios de exclusão:**

Gravidez em curso.

Recusa em participar do estudo

Colposcopia insatisfatória

**Benefícios do estudo:**

Você terá a oportunidade de realizar os principais exames atualmente disponíveis para o diagnóstico das lesões que poderão evoluir para o câncer do colo do útero. Terá o tratamento assegurado para a doença em questão, se necessário.

Contribuirá para o conhecimento do nível de confiança do exame de Papanicolaou no estado do Ceará, podendo, de acordo com os resultados do estudo, serem propostas ou revistas as estratégias de controle da doença.

**Confidencialidade e acesso aos dados :**

A sua participação no estudo será tratada com absoluto sigilo. As informações obtidas serão

---

analisadas em conjunto com as de outras pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhuma delas.

**Participação voluntária:**

A sua participação é voluntária. A qualquer momento você poderá sair do estudo, sem que ocorra penalidades ou perda dos benefícios que rotineiramente lhe são assegurados pelo sistema de saúde.

Se você tiver idade inferior a 18 anos, é necessário que o seu responsável legal concorde com sua participação no estudo e assine o Termo de Consentimento.

**PESSOA PARA CONTATO:**

Em caso de dúvidas ou de algum sintoma que você possa atribuir aos exames aos quais será submetida, poderá entrar em contato com:

TÂNIA MARIA CRUZ WERTON VERAS  
 RUA ASSIS CHATEAUBRIAND 58  
 60.135.200 MEIRELES  
 FORTALEZA-CEARÁ  
 FAX: (085) 4339101 TELEFONE: (085) 4339102

**TERMO DE CONSENTIMENTO**

Declaro que fui informada sobre todos os procedimentos da pesquisa 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 cópia deste documento para futura referência.

Nome por extenso \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

Município de \_\_\_\_\_, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Assinatura do Responsável \_\_\_\_\_

## Apêndice B – Check List

### Critérios de Seleção

1. Número  -

2. Data  /  /  (dia/mês/ano)

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

1. Mulher? \_\_\_\_\_  Sim \_\_\_\_\_  Não

2. Termo de consentimento assinado? \_\_\_\_\_  Sim \_\_\_\_\_  Não

3. Útero intacto? \_\_\_\_\_  Sim \_\_\_\_\_  Não

6. NÃO apresenta no momento lesões cervicais induzidas por HPV,  
NIC ou câncer? \_\_\_\_\_  Sim \_\_\_\_\_  Não

7. NÃO apresenta no momento lesões vulvares/vaginais  
induzidas por HPV? \_\_\_\_\_  Sim \_\_\_\_\_  Não

8. NÃO teve relações sexuais até 24 horas antes do exame? \_\_\_\_\_  Sim \_\_\_\_\_  Não

9. NÃO fez uso de medicação vaginal nos últimos 3 dias? \_\_\_\_\_  Sim \_\_\_\_\_  Não

## Apêndice C - Carta de Convocação

Para Sr<sup>a</sup>. : \_\_\_\_\_

Fortaleza, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

Prezada Senhora,

O resultado de um(s) de seus exame(s) de prevenção mostrou alterações. Como a senhora não compareceu no dia previamente agendado, estamos lhe informando uma nova data para que possamos orientá-la sobre o tratamento que deverá realizar. A senhora deverá dirigir-se ao mesmo local onde realizou seus exames em uma das duas datas sugeridas abaixo.

Dia \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_ às \_\_\_\_\_ horas

ou

Dia \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_ às \_\_\_\_\_ horas.

Atenciosamente,

---

Dr<sup>a</sup>. Tânia Veras

---

---


**ANEXOS**



## Anexo A – Ficha da Paciente

PESQUISA : CITO - HPV CEARÁ										
<b>N ° Registro:</b>					<b>N ° Pesquisa:</b>					
Município: _____										
Paciente: _____ Idade: _____										
Menarca:	_____	anos	DUM:	/ /	Idade 1º coito	_____	anos	G:	P:	A:
<b>Informações clínicas:</b>										
<input type="checkbox"/> Gravidez <input type="checkbox"/> Cauterização <input type="checkbox"/> Outros: _____ <input type="checkbox"/> Ca Colo <input type="checkbox"/> CAF <input type="checkbox"/> Histerectomia <input type="checkbox"/> Biópsia										
<b>Coleta citológica:</b>					<b>Coleta CH II:</b>					
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
<b>Colposcopia</b>										
<b>Vulva</b>										
Normal: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não										
<b>Vagina</b>										
Normal: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não										
<b>Colo:</b>										
Epitélio: <input type="checkbox"/> Plano <input type="checkbox"/> Papilar <input type="checkbox"/> Polipóide <input type="checkbox"/> Erosão Vasos: <input type="checkbox"/> Típicos <input type="checkbox"/> Exuberantes <input type="checkbox"/> Friáveis <input type="checkbox"/> Atípicos JEC <input type="checkbox"/> Justa Orifical <input type="checkbox"/> Ectocervical <input type="checkbox"/> Endocervical Zona de Transformação <input type="checkbox"/> ZTT <input type="checkbox"/> ZTA <input type="checkbox"/> Ausente										
ZTA <input type="checkbox"/> Dentro da ZT <input type="checkbox"/> Fora da ZT <input type="checkbox"/> Dentro e Fora da ZT <input type="checkbox"/> Epitélio Branco <input type="checkbox"/> Tênuo <input type="checkbox"/> Espesso <input type="checkbox"/> Mosaico <input type="checkbox"/> Fino <input type="checkbox"/> Grosseiro <input type="checkbox"/> Pontilhado <input type="checkbox"/> Fino <input type="checkbox"/> Grosseiro <input type="checkbox"/> Leucoplasia <input type="checkbox"/> Tênuo <input type="checkbox"/> Espessa <input type="checkbox"/> Vasos Atípicos <input type="checkbox"/> Imagens Associadas <input type="checkbox"/> Suspeita Invasão <input type="checkbox"/> Outras: _____										
Biópsia <input type="checkbox"/> Não Realizada <input type="checkbox"/> Realizada      à: _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> Curetag Endocervical <input type="checkbox"/> Examinador: _____										
<b>Anatomia Patológica</b>										
Colo <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Cervicite Crônica <input type="checkbox"/> HPV <input type="checkbox"/> NIC - I <input type="checkbox"/> NIC - II <input type="checkbox"/> NIC - III <input type="checkbox"/> Ca Microinvasor <input type="checkbox"/> CEC <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma <input type="checkbox"/> Outros _____										
<b>Resultado CH II</b>										
<input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa										
Valor Carga Viral: _____										

## Anexo B – Ficha Citopatológica


 <b>MINISTÉRIO DA SAÚDE</b>		<b>REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO</b> <i>Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama</i>	
UF	Cartão SUS	Código da Unidade de Saúde	
Unidade de Saúde			
Município		Prontuário	
INFORMAÇÕES PESSOAIS			
Nome Completo da Mulher			
Nome Completo da Mãe			
Apelido da Mulher			
Identidade	Órgão Emissor	UF	CNPJ (CPF)
Data de Nascimento	Idade		
Dados Residenciais			
Logradouro			
Número	Complemento		
Bairro		UF	
Município			
CEP	DDD	Telefone	
Ponto de Referência			
ESCOLARIDADE: <input type="checkbox"/> Analfabeta <input type="checkbox"/> 1º Grau Incompleto <input type="checkbox"/> 1º Grau Completo <input type="checkbox"/> 2º Grau Completo <input type="checkbox"/> 3º Grau Completo			
DADOS DA ANAMNESE			
1. Fez o exame preventivo (Papanicolaou) alguma vez? <input type="checkbox"/> Sim. Quando fez o último exame? ano _____ <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe		6. Já fez tratamento por radioterapia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe	
2. Usa DIU? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe		7. Data da última menstruação / regra: _____ / _____ / _____ <input type="checkbox"/> Não sabe / Não lembra	
3. Está grávida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe		8. Tem ou teve algum sangramento após relações sexuais? (não considerar a primeira relação sexual na vida) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não / Não sabe / Não lembra	
4. Usa pílula anticoncepcional? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe		9. Tem ou teve algum sangramento após a menopausa? (não considerar o(s) sangramento(s) na vigência de reposição hormonal) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não / Não sabe / Não lembra / Não está na menopausa	
5. Usa hormônio / remédio para tratar a menopausa? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe			
EXAME CLÍNICO			
10. Inspeção do colo <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Ausente (anomalias congênitas ou retirado cirurgicamente) <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/> Colo não visualizado		11. Sinais sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Data da coleta		Coletor	

ATENÇÃO: Não serão processados os exames que não tiverem o nome, idade, endereço e nome da mãe da paci. me preenchidos

IDENTIFICAÇÃO DO LABORATÓRIO	
NPJ do Laboratório _____	Número do Exame _____
Nome do Laboratório _____	Recebido em: ____ / ____ / ____
RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO	
Adequabilidade do material	
<input type="checkbox"/> Satisfatória <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por ausência de dados clínicos (idade e DUM) <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por presença de sangue <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por purulento <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por áreas espessas <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por dessecamento <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por ausência de células endocervicais <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por outras causas	<input type="checkbox"/> Insatisfatória - sem identificação da lâmina ou identificação errada <input type="checkbox"/> Insatisfatória - identificação da lâmina não coincide com a do formulário <input type="checkbox"/> Insatisfatória - material escasso ou hemorrágico <input type="checkbox"/> Insatisfatória - dessecamento <input type="checkbox"/> Insatisfatória - áreas espessas <input type="checkbox"/> Insatisfatória - esfregaço purulento <input type="checkbox"/> Insatisfatória - lâmina danificada ou ausente <input type="checkbox"/> Insatisfatória por outras causas
<input type="checkbox"/> DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE	ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS
ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS REATIVAS OU REPARATIVAS	EM CÉLULAS ESCAMOSAS
<input type="checkbox"/> Inflamação <input type="checkbox"/> Metaplasia escamosa <input type="checkbox"/> Reparação <input type="checkbox"/> Atrofia com inflamação <input type="checkbox"/> Radiação <input type="checkbox"/> Outros _____	<input type="checkbox"/> Atipias de significado indeterminado <input type="checkbox"/> Efeito citopático compatível com HPV <input type="checkbox"/> NIC I (Displasia leve) <input type="checkbox"/> NIC II (Displasia moderada) <input type="checkbox"/> NIC III (Displasia acentuada/ Carcinoma in situ) <input type="checkbox"/> Carcinoma escamoso invasivo
MICROBIOLOGIA	EM CÉLULAS GLANDULARES
<input type="checkbox"/> Lactobacilos <input type="checkbox"/> Cocos <input type="checkbox"/> Bacilos <input type="checkbox"/> Sugestivo de <i>Chlamydia sp</i> <input type="checkbox"/> <i>Actinomyces sp</i> <input type="checkbox"/> <i>Candida sp</i> <input type="checkbox"/> <i>Trichomonas vaginalis</i> <input type="checkbox"/> Virus do grupo herpes <input type="checkbox"/> <i>Gardnerella vaginalis</i> <input type="checkbox"/> Outros _____	<input type="checkbox"/> Atipias de Significado Indeterminado <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma <i>in situ</i> <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma invasivo  <input type="checkbox"/> Outras neoplasias malignas _____ _____ _____  <input type="checkbox"/> Células endometriais presentes <input type="checkbox"/> Observações gerais _____ _____
Data da liberação ____ / ____ / ____	Responsável pelo resultado _____
	CNPF (CPF) _____



# Anexo C – Ficha Histopatológica



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

**REQUISIÇÃO DE EXAME HISTOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO**

*Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama*

---

UF  Cartão SUS

Unidade de Saúde

Município

Código da Unidade de Saúde

Prontuário

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Nome Completo da Mulher

Nome Completo da Mãe

Apelido da Mulher

Identidade  Órgão Emissor  UF  CNPF (CPF)

Data de Nascimento  Idade

Dados Residenciais

Logradouro

Número  Complemento

Bairro  UF

Município

CEP  DDD  Telefone


Ponto de Referência

ESCOLARIDADE:  Analfabeta  1º Grau Incompleto  1º Grau Completo  2º Grau Completo  3º Grau Completo

RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO DE ENCAMINHAMENTO

<input type="checkbox"/> HPV <input type="checkbox"/> ASCUS <input type="checkbox"/> AGUS <input type="checkbox"/> NIC I <input type="checkbox"/> NIC II <input type="checkbox"/> NIC III	<input type="checkbox"/> Carcinoma Escamoso Invasivo <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma <i>in situ</i> <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma invasivo <input type="checkbox"/> Outros diagnósticos citopatológicos. Quais? <input type="text"/>
--	---

INFORMAÇÕES DA COLPOSCOPIA DO COLO DO ÚTERO

<p><b>1. COLPOSCOPIA</b></p> <input type="checkbox"/> NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL <input type="checkbox"/> Sugestiva de NIC <input type="checkbox"/> Sugestiva de invasão <input type="checkbox"/> INSATISFATÓRIA		<p><b>2. PROCEDIMENTO</b></p> <input type="checkbox"/> Biópsia a frio <input type="checkbox"/> Curetagem endocervical <input type="checkbox"/> CAF <input type="checkbox"/> Exérese alargada da zona de transformação <input type="checkbox"/> Retirada de canal <input type="checkbox"/> Biópsia
--	---	---

Informações adicionais para o patologista

---

Data do exame

Médico responsável

ATENÇÃO: Não serão processadas as exames que não tiverem o nome, idade, endereço e nome da mãe do paciente preenchidos

IDENTIFICAÇÃO DO LABORATÓRIO	
CNPJ do Laboratório	Número do Exame
Nome do Laboratório	Recebido em:
RESULTADO DO EXAME HISTOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO	
Tipo de procedimento cirúrgico	
<input type="checkbox"/> Biópsia <input type="checkbox"/> Conização <input type="checkbox"/> Histerectomia Simples <input type="checkbox"/> Pan-histerectomia <input type="checkbox"/> Outros _____	
<b>MACROSCOPIA</b>	
Tipo de material recebido:	
<input type="checkbox"/> Biópsia, número de fragmentos _____	
<input type="checkbox"/> Peça cirúrgica, tamanho do tumor _____ x _____ cm distância da margem mais próxima _____ localização do tumor: <input type="checkbox"/> Ectocérvice <input type="checkbox"/> Endocérvice <input type="checkbox"/> Junção escamo-colunar	
<b>MICROSCOPIA</b>	
Lesões de caráter benigno	
<input type="checkbox"/> Metaplasia Escamosa <input type="checkbox"/> Cervicite crônica específica <input type="checkbox"/> Pólipo Endocervical <input type="checkbox"/> Alterações citoarquiteturais compatíveis com ação viral (HPV)	
Lesões de caráter neoplásico ou pré-neoplásico	
<input type="checkbox"/> NIC I (displasia leve) <input type="checkbox"/> NIC II (displasia moderada) <input type="checkbox"/> NIC III (displasia acentuada / carcinoma <i>in situ</i> ) <input type="checkbox"/> Carcinoma epidermóide microinvasivo <input type="checkbox"/> Carcinoma epidermóide invasivo <input type="checkbox"/> Carcinoma epidermóide, impossível avaliar presença de nível de invasão <input type="checkbox"/> Carcinoma verrucoso <input type="checkbox"/> Carcinoma epidermóide não-ceratinizante <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma <i>in situ</i> <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma mucinoso <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma viloglandular <input type="checkbox"/> Outras neoplasias malignas _____	
Grau de diferenciação	
<input type="checkbox"/> Não se aplica <input type="checkbox"/> Bem diferenciado (Grau I) <input type="checkbox"/> Moderadamente diferenciado (Grau II) <input type="checkbox"/> Pouco diferenciado (Grau III) <input type="checkbox"/> Indiferenciado (Grau IV)	
Dados em relação à extensão do tumor:	
<b>Infiltração</b>	
Profundidade da invasão _____ mm	
Vascular	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Corpo uterino	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Peri-neural	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Vagina	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Parametrial	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Linfonodos regionais _____ examinados e _____ comprometidos	
<b>Margens cirúrgicas</b>	
<input type="checkbox"/> Livres <input type="checkbox"/> Comprometidas <input type="checkbox"/> Impossível de serem avaliadas	
<b>Diagnóstico Descritivo</b> _____	
Controle de representação histológica <input type="checkbox"/> Fragmentos <input type="checkbox"/> Blocos	
<input type="checkbox"/> Material insatisfatório por _____	
Data da liberação do resultado _____ / _____ / _____	
Médico responsável pelo resultado	CRM _____ CNPF (CPF) _____

## Anexo D – Aprovação do Comitê de Ética



Universidade Federal do Ceará  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 199/03

Fortaleza, 30 de junho de 2003

**Protocolo COMEPE nº 92/03**

**Pesquisador responsável:** Tânia Maria Cruz Werton Veras

**Deptº./Serviço:** Departamento de Saúde Materno-Infantil

**Título do Projeto:** “Avaliação da citologia oncótica e da Captura de Híbridos II em mulheres do Ceará”

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1986 e Resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 26 de junho de 2003.

Atenciosamente,

Dra. Mirian Parente Monteiro  
Coordenadora Adjunta do Comitê  
de Ética em Pesquisa  
COMEPE/HUWC/UFC