

UNIVERSIDADE PAULISTA
CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL

PAULO MÁRIO BRASIL DE GÓIS FILHO

**COMPARAÇÃO ENTRE CITOLOGIA, COLPOSCOPIA E
HISTOPATOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DO COLO DO
ÚTERO EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE SAÚDE DE PERNAMBUCO**

RECIFE, 2010

PAULO MÁRIO BRASIL DE GÓIS FILHO

**COMPARAÇÃO ENTRE CITOLOGIA, COLPOSCOPIA E
HISTOPATOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DO COLO DO
ÚTERO EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE SAÚDE DE PERNAMBUCO**

Monografia apresentada à Universidade Paulista e Centro de Consultoria Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Citologia Clínica, área de concentração: Bioanálises.

Orientador: Professor Gustavo Dimech.

Recife – PE
2010

Góis Filho, Paulo Mário Brasil de

Comparação entre Citologia, Colposcopia e Histopatologia no diagnóstico do câncer do colo do útero em um serviço público de saúde de Pernambuco
Paulo Mário Brasil de Góis Filho. Recife: O Autor, 2010.

42 folhas : il.; tabelas.

Monografia (pós-graduação) – Universidade Paulista e Centro de Consultoria Educacional. Citologia Clínica, 2010.

1. Câncer do colo do útero 2. Prevenção 3. Métodos diagnósticos
4. Fatores de risco 5. Alterações morfo-citológicas. I Título.

CDU

611.018.1

G616a

PAULO MÁRIO BRASIL DE GÓIS FILHO

**COMPARAÇÃO ENTRE CITOLOGIA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA NO
DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM UM SERVIÇO PÚBLICO
DE SAÚDE DE PERNAMBUCO**

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado à Rachel, Maria Clara e Luis Eduardo, meus grandes amores e razão da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Carlos Eduardo de Queiroz Lima pelos ensinamentos transmitidos.

Ao Professor Alexandre Sherley pela amizade, integridade e ensinamentos transmitidos.

Ao Professor Gustavo Dimech pela orientação criteriosa a esse trabalho.

RESUMO

Objetivo: Avaliar comparativamente a Citologia e a Colposcopia no diagnóstico do câncer cervical usando com padrão ouro o estudo histopatológico. Um estudo de validação de teste diagnóstico realizado em 893 mulheres de 18 a 65 anos, em uma unidade de saúde pública de Recife, PE. As mulheres foram rastreadas simultaneamente com citologia oncológica e colposcopia. O padrão-ouro foi o estudo histopatológico de biópsia cervical dirigida por colposcopia, realizada sempre que o resultado de qualquer um dos dois testes de rastreamento resultasse anormal. Ao se avaliar os resultados da citologia oncológica, observou-se predomínio de alterações benignas, reativas ou reparativas (68,2% das 893 mulheres) e em 30,1% dos casos os laudos citológicos foram considerados totalmente dentro da normalidade. As alterações em células epiteliais escamosas totalizaram 0,6% e não houve registro de qualquer caso de alteração em células glandulares. Atipias colposcópicas foram encontradas em duzentos e noventa e quatro do total de mulheres analisadas (32,9%), enquanto que em quinhentos e vinte e cinco (58,8%) delas, o exame foi considerado normal. Em 8,2% do total de mulheres examinadas, a colposcopia foi considerada insatisfatória (por não visualização da JEC). Em 303 mulheres biopsiadas, o teste histopatológico foi anormal em 24 delas. A citologia oncológica mostrou ser muito específica e com menos resultados falsos positivos, uma vez que das 860 mulheres em que o histopatológico foi considerado normal, em 859 delas, a citologia oncológica acompanhou. Contudo a sua sensibilidade foi de apenas 20,8%, mas a correlação entre o histopatológico e a citologia oncológica foi considerada estatisticamente significativa. Sua acurácia ficou em 97,7%, seu valor preditivo positivo em 83,3% e valor preditivo negativo em 97,8% quando comparados com o exame histopatológico. Quando analisamos a colposcopia, 58,8% foram considerados normais e 33% foram de achados anormais. Comparando com o histopatológico, percebemos que quase 92% desses achados anormais da colposcopia se mostraram negativos para neoplasia no exame histopatológico. Encontrou-se uma sensibilidade estimada para a colposcopia de 100,0% (IC 95% = 92,8 - 100,0), com associação estatisticamente significativa entre os dois exames. A citologia mostrou-se pouco sensível e muito específica, enquanto que a colposcopia apresentou-se muito sensível e pouco específica.

Palavras Chave: Citologia. Colposcopia. Avaliação comparativa. Câncer cervical.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate comparatively the Cytology and the Colposcopy in the diagnosis of the cervical cancer using the histopathological study as a gold standard. A study of the validity of a diagnostic test carried out on 893 women aged 18 to 65 years, in a public health unit in Recife, PE. The women were screened simultaneously with oncotoc cytology and colposcopy. The gold standard was the histopathological study of cervical biopsy guided by colposcopy, always carried out when any result of the two screening tests was abnormal. When we evaluate the results of the oncotoc cytology, we observed the predominance of benign, reactive or reparative alterations (68.2% of the 893 women) and in 30,1% of the cases the cytological findings had been considered totally normal. The alterations in squamous epithelial cells had totalized 0.6% and there was no record of any glandular cells alteration. Atypical colposcopy had been found in two hundred and ninety four of the total of analyzed women (32.9%), while in five hundred and twenty five (58.8%) of them, the examination was considered normal. In 8,2% of the total of examined women, the colposcopy was considered unsatisfactory (for not visualization of the JEC). In 303 biopsied women, the histopathological test was abnormal in 24 of them. The oncotoc cytology showed to be very specific and with less false-positive diagnosis, because if we consider the 860 women where the histopathological was considered normal, in 859 of them, the oncotoc cytology followed its result. However its sensibility was only 20.8%, but the correlation between the histopathological and the oncotoc cytology was considered statistically significant. Its accuracy was 97,7%, its positive predictive value was 83,3% and negative predictive value was 97,8% when compared with the histopathological examination. When we analyze the colposcopy, 58.8% had been considered normal and 33% abnormal findings. Comparing with the histopathological, we realized that almost 92% of these abnormal findings were negative for malignancy in histopathological test. An estimated sensibility for the colposcopy was 100,0% (IC 95% = 92,8 - 100,0), with statistically significant association between two tests. The cytology revealed little sensibility and very specific, whereas the colposcopy performed very sensible and little specific.

Keywords: Cytology. Colposcopy. Comparative evaluation. Cervical cancer.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	12
1.1.2 ALTERAÇÕES MORFO-CITOLÓGICAS	13
1.1.3 PREVENÇÃO	16
1.1.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	17
1.1.5 FATORES DE RISCO	21
2 OBJETIVOS	23
2.1 OBJETIVO GERAL	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3 MATERIAL E MÉTODOS	23
3.1 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO	23
3.2 AMOSTRA	24
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	24
3.4 PROCEDIMENTOS	24
3.5 CONCEITOS E VARIÁVEIS	25
4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	29
5 RESULTADOS	30
6 DISCUSSÃO	33
7 CONCLUSÕES	36
REFERÊNCIAS	38
ANEXOS	42

1 INTRODUÇÃO

O Câncer do colo do útero constitui grave problema de saúde pública em todo o mundo. Apenas no ano de 2008, cerca de 500 mil novos casos foram diagnosticados em todo o mundo, responsáveis pela morte de 230 mil mulheres. No Brasil, a estimativa foi de 18.430 casos novos para o ano de 2010 (18/100 mil mulheres), correspondendo à terceira neoplasia mais comum em nosso país. Em Pernambuco, a incidência é superior à estimativa nacional com aproximadamente 22,73/100 mil mulheres, dados preocupantes, que deixa o estado em uma posição desconfortável no cenário nacional. Isso porque, estima-se que apenas 30% das mulheres submetem-se a exames preventivos pelo menos três vezes na vida, o que resulta em diagnóstico já na fase avançada da doença, em 70% dos casos (MOTTI *et al.*, 2008).

A evolução do câncer do colo do útero, na maioria dos casos, se dá de forma lenta, passando por fases pré-clínicas detectáveis e curáveis. Dentre todos os tipos de câncer, é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura. Seu pico de incidência situa-se entre mulheres de 40 a 60 anos de idade, e apenas uma pequena porcentagem, naquelas com menos de 30 anos. Uma marcante característica do câncer do colo do útero é a sua consistente associação, em todas as regiões do mundo, com o baixo nível socioeconômico, ou seja, com os grupos que têm maior vulnerabilidade social. São nesses grupos que se concentram as maiores barreiras de acesso à rede de serviços para detecção e tratamento precoce da doença e de suas lesões precursoras, advindas de dificuldades econômicas e geográficas, insuficiência de serviços e questões culturais, como medo e preconceito dos companheiros (INCA, 2010).

De forma geral, o câncer do colo do útero corresponde a cerca de 15% de todos os tipos de cânceres femininos, sendo o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo. Em alguns países em desenvolvimento, é o tipo mais comum de câncer feminino, enquanto que em países desenvolvidos chega a ocupar a sexta posição. Na América Latina e no Sudeste Asiático, as taxas de incidência são geralmente altas, enquanto na América do Norte, Austrália, Norte e Oeste Europeu, são consideradas baixas (INCA, 2010).

Como dito anteriormente, a detecção precoce pode levar a cura em quase a totalidade dos casos. O exame preventivo é a principal arma para que avanços da doença não se tornem uma realidade. Toda mulher que tem ou já teve atividade sexual deve submeter-se a exame preventivo periódico, especialmente se estiver na faixa etária dos 25 aos 59 anos de idade. Inicialmente, um exame deve ser feito a cada ano e, caso dois exames seguidos (em um intervalo de 1 ano) apresentarem resultado normal, o exame pode passar a ser feito a cada três anos (INCA, 2010).

As lesões intra-epiteliais escamosas do colo do útero são comprovadamente precursoras do câncer cervical. Vários exames são utilizados na avaliação destas lesões. Dentre eles, destacam-se a citologia e a colposcopia (SARIAN, Luis *et al.*, 2010).

O exame citológico, bastante difundido no mundo inteiro desde a última metade do século passado é simples e barato de ser realizado. É necessária a coleta de material direto do colo do útero, sua fixação em lâmina e coloração para ser analisada em microscópio. Com a introdução do diagnóstico citológico das lesões pré-malignas cervicais, as alterações podem ser identificadas em esfregaços, permitindo selecionar mulheres que possam ser tratadas em uma fase inicial, antes que sinais ou sintomas possam vir a ocorrer (KOSS, 2006).

Entretanto, vários estudos como o de Van der Graaf, em 2005, chamaram a atenção sobre resultados falsamente negativos, já que o exame citológico depende inteiramente da habilidade do profissional que faz a análise. Cabe ao escrutinador, a análise crítica das alterações citológicas mínimas, pois a maioria das pacientes não apresenta sinais detectáveis no momento do exame. Entretanto, um contingente não desprezível de pacientes alberga alterações virais mínimas ou quadros mais graves no aspecto de lesões intra-epiteliais do colo do útero. As estatísticas mundiais demonstram que aproximadamente 10% das pacientes com alterações citológicas indeterminadas irão desenvolver lesões intra-epiteliais de alto grau, sendo necessário, portanto, o uso da colposcopia e de outro procedimento invasivo, no caso, o exame histopatológico (KOSS, 2006).

A colposcopia também se popularizou há mais de quatro décadas em todo o mundo. É um exame direto, realizado por profissional médico, com a ajuda de um aparelho, com luz e lentes, chamado colposcópico que consegue aumentar de 10 a 40 vezes o tamanho normal do colo do útero. Por ser realizado apenas por profissional médico, não está acessível à boa parte da população mais carente do

país e por se tratar de um método visual, não há como diagnosticar com exatidão as possíveis lesões encontradas. Após observar essas lesões, o profissional pode retirar fragmentos da mesma para posterior estudo histopatológico, este sim, método diagnóstico definitivo (DE PALO, 2009).

O exame histopatológico (biópsia) é obrigatório em casos de lesões suspeitas. A colposcopia pode revelar o local para biópsia em 85% dos casos. A biópsia em “punch” e a curetagem endocervical (lesões altas no canal endocervical), realizadas em ambulatório, são capazes de diagnosticar a invasão do câncer do colo do útero em tecidos adjacentes, em 90% dos casos, mesmo com o exame citológico tido como normal. A conização cirúrgica e o bisturi a frio, em alça ou por laser, com curetagem fracionada, é utilizada para diagnóstico, quando a biópsia simples falha em estabelecer a presença da invasão ou quando a colposcopia é inconclusiva ou insatisfatória. A classificação do câncer e seu diagnóstico final só pode ser dado pelo exame histopatológico (BIBBO, Marluce; WILBUR, David. 2008).

O exame citológico é o mais utilizado como método de rastreio das lesões intra-epiteliais cervicais em nosso país. Vários estudos mostram o grande número de resultados falsos negativos que a técnica pode apresentar. A colposcopia só é realizada quando alguma alteração citológica for detectada, o que pode deixar lesões em estágios iniciais fora do possível diagnóstico (SARIAN, Luis *et al.*, 2010).

Pensando em testar a correlação dos resultados dos dois métodos (citologia e colposcopia) no rastreio das lesões intra-epiteliais em mulheres de camadas mais pobres da população pernambucana, propusemos este estudo. Analisamos também a especificidade, sensibilidade e acurácia dos métodos, bem como valores preditivos positivos e negativos. Utilizamos como padrão-ouro, ou seja, como confirmação diagnóstica, o exame histopatológico. Ao avaliarmos os resultados, estaremos contribuindo para saber qual o melhor método de rastreio ou se ambos necessitam ser realizados em conjunto.

1.1 O Câncer do Colo do Útero

O colo se constitui no segmento inferior do útero. Existem duas porções: uma mais externa, em contato com a vagina (porção ectocervical) e uma porção mais interna (endocervical ou glandular), muito avermelhada por que possui epitélio bem menos espesso, deixando ver melhor os vasos sanguíneos através dele. É neste

encontro das duas porções que temos a Zona de Transformação (transformação de uma mucosa endocervical em ectocervical e vice-versa), que é a localização predominante em cerca de 90% dos casos de câncer cervical (DE PALO, 2009).

Existe uma fase pré-clínica (sem sintomas) do câncer do colo do útero, em que a detecção de possíveis lesões precursoras só pode ser feita através da realização periódica do exame preventivo. Conforme a doença progride, os principais sintomas do câncer do colo do útero são sangramento vaginal, corrimento e dor. Nos estágios mais avançados existem as formas: Exofítica: o tumor primário cresce em direção ao canal vaginal ocupando a metade superior da vagina, associado à infecções secundárias e à necrose. Endofítica: o crescimento surge no canal cervical e tende a infiltrar todo o colo uterino. Ulcerativa: destrói as estruturas cervicais com envolvimento precoce dos fôrnices vaginais. Histologicamente 95 a 97% são carcinomas de células epidermóides ou escamosas e de 3 a 5% são adenocarcinomas ou tumores indiferenciados e sarcomas (BIBBO, Marluce; WILBUR, David. 2008).

À medida que a doença avança dissemina-se em 3 direções : Para as fôrnices e parede vaginal, para o corpo do útero e paramétrios, com invasão do septo retrovaginal e da bexiga. Os ureteres são envolvidos quando há extensão posterior. Através dos vasos linfáticos nos paramétrios, o carcinoma cervical pode metastizar para os gânglios linfáticos ilíaco-esternos, para aórticos e hipogástricos. Na grande maioria dos casos, o carcinoma cervical limita-se à região pélvica, mesmo nos estágios muito avançados (BIBBO, Marluce; WILBUR, David. 2008).

1.1.2 Alterações Morfo-citológicas

Desde 1942, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) como sendo o principal fator de risco para esta neoplasia (COX *et al.*, 2004; FRANCO *et al.*, 2008), além das freqüentes injúrias recebidas pela cérvix uterina. O HPV é encontrado em mais de 90% dos casos de carcinoma cervical e possui mais de 100 tipos já descobertos. Os principais tipos são o 16 e 18, mais propensos ao surgimento do câncer cervical (KAST *et al.*, 2009) e a via sexual continua sendo a principal porta de entrada. Estima-se que cerca de 75% da população sexualmente ativa entre em contato com um ou mais tipos de

HPV durante sua vida, com prevalência mais elevada entre mulheres jovens. Calcula-se que 35% das mulheres brasileiras sejam portadoras deste vírus, embora apenas uma pequena fração delas, menor que 5%, desenvolverá o câncer (INCA 2008b).

A alteração celular que mais comumente caracteriza o HPV no exame citológico, a coilocitose, deixa às células, em geral malpighianas (escamosas) intermediárias ou superficiais, com um nítido halo claro peri ou paranuclear (tende a ser ligeiramente excêntrico), homogêneo, com condensação do citoplasma ao redor. O núcleo em geral é pelo menos ligeiramente atípico. É como se a célula ficasse ôca (Koilos em grego quer dizer ôco) e na verdade seria isto mesmo, com a microscopia eletrônica evidenciando rotura e desarranjo das microfibrilas. É atualmente considerada patognomônica da infecção pelo HPV (quando bem estabelecida e nítida - em nosso meio vemos muitas alterações dúbias rotuladas de coilocitose). Se aceita hoje em dia que a coilocitose representa forma de expressão completa do HPV, sendo em geral vista nos casos de lesões de baixo grau. Realmente, nas lesões de alto grau se torna bem menos freqüente o achado desta alteração (ARAÚJO, 2009).

A variação celular e nuclear também é imprescindível no diagnóstico citológico: células malignas pleomórficas, isoladas ou agrupadas, às vezes queratinizadas ou necróticas, com formas bizarras (setas), núcleos tipicamente ativos ou alongados, fundo inflamatório, hemorrágico e necrótico são as principais características de um carcinoma de colo de útero invadindo tecidos adjacentes, tanto em células glandulares quanto escamosas (DE PALO, 2009).

Para a colposcopia os principais achados sugestivos são as verrugas genitais, também denominadas de *condiloma acuminado* que são o resultado da infecção pelo HPV. Esses mesmos vírus, porém outros tipos numéricos, podem causar verrugas em outras partes do corpo, tais como mãos e plantas dos pés. Na genitália associam-se sobretudo aos tipos de baixo-risco, mas é usual a associação de vários tipos virais, inclusive com os de alto-risco. A infecção genital pelos subtipos não-genitais do HPV é extremamente rara e ocorre principalmente em crianças. Essa é portanto, um modo não-sexual de transmissão (BIBBO, Marluce; WILBUR, David. 2008).

As verrugas genitais são manifestações clínicas de replicação viral ativa e a sua presença é diagnóstica da presença do HPV, dispensando a feitura de qualquer

exame adicional para a confirmação diagnóstica (BIBBO, Marluce; WILBUR, David, 2008).

Outros achados subclínicos vistos na colposcopia não são específicos para o câncer do colo do útero, podendo ser confundidos com qualquer outra patologia ou até mesmo inflamações, muito comuns em mulheres sexualmente ativas (DE PALO, 2009). O exame histopatológico, para esses casos, ajuda a diagnosticar, com exatidão, o problema.

O exame histopatológico deve ser realizado sempre em caso de citologias ou colposcopias anormais. Quando as alterações celulares se tornam mais intensas e o grau de desarranjo é tal que as células malignas invadem o tecido conjuntivo do colo do útero abaixo do epitélio, temos o carcinoma invasor. Para chegar a câncer invasor, a lesão não tem, obrigatoriamente, que passar por etapas anteriores, como displasias leves ou moderadas. As células atípicas apresentam modificações na relação núcleo-citoplasma, perda da polaridade, aumento das figuras de mitose e pleomorfismo e, à medida que a lesão evolui, vai havendo o comprometimento progressivo de mais camadas do epitélio, classificando-se quanto à histologia em: NIC I: quando menos de um terço da espessura mais profunda do epitélio apresenta células atípicas. NIC II: até dois terços do epitélio com células atípicas. NIC III (ou carcinoma in situ): mais de dois terços até toda espessura do epitélio com células atípicas e figuras de mitose. Não há invasão do estroma. Algumas vezes, as alterações anaplásicas estendem-se ao longo da superfície e das glândulas cervicais subjacentes (mas a membrana basal destas glândulas permanece íntegra). Quando existe carcinoma invasor, ocorre invasão estromal (BIBBO, Marluce; WILBUR, David, 2008).

Lesões precursoras do câncer de colo uterino invasivo, na verdade, fazem parte de um processo contínuo e dinâmico. Do início das alterações até a neoplasia francamente invasiva entram em jogo múltiplos fatores, alguns dos quais só agora se começa a entender plenamente, dos quais o principal seria a infecção pelo HPV. Vale ressaltar a capacidade de regressão das lesões em suas várias fases, fato sempre ressaltado em muitas estatísticas, assim, quanto menos diferenciada a lesão, menor a possibilidade de sua regressão. Finalmente a constatação de que das lesões iniciais até o câncer invasivo decorrem muitos anos, em geral se estima de 5 a 10 anos (algo mais ou algo menos conforme as inúmeras estatísticas), permitiu que se montassem inúmeros esquemas de programas de prevenção do

câncer de colo uterino, com baixo custo e um relativo alto grau de eficiência, baseados na repetição periódica, com intervalos em geral de 1, 2 ou 3 anos, de esfregaços cérvico-vaginais, monitorados ou não por colposcopia. Em todos estes esquemas a premissa é de que se o processo leva muitos anos para evoluir, a repetição periódica do teste de Papanicolaou, cuja sensibilidade gira em torno de 80-90% protege a mulher em praticamente 100% no decurso do programa (ARAÚJO, 2009).

1.1.3 Prevenção

Visando aumentar a cobertura da população alvo do país (faixa etária de maior risco para a doença compreendida entre 35 e 49 anos), o Ministério da Saúde lançou em 1996, por intermédio do Instituto Nacional do Câncer (INCA), um programa nacional de prevenção do câncer do colo uterino e de mama - Viva Mulher - com o qual esperava atingir mais de dois milhões e meio de mulheres que nunca fizeram o exame ou o realizaram há mais de três anos. Com a publicação das Portarias GM/MS nº 2.439/2005 e GM 399/06 que instituíram, respectivamente, a Política Nacional de Atenção Oncológica e o Pacto pela Saúde, o controle do câncer do colo do útero passa a compor os planos de saúde estadual e municipal, como uma das metas prioritárias inseridas no termo de compromisso de gestão, envolvendo as diferentes esferas na responsabilização do controle deste câncer (INCA, 2010).

Posteriormente foi criado o Programa Nacional de controle do Câncer do Colo do Útero, um programa que tinha diretrizes bem mais definidas. A definição da população alvo a ser acompanhada, a infra-estrutura assistencial nos três níveis de atenção, sistema de informação para monitorar todo o processo de rastreamento, diretrizes de diagnóstico e tratamento estabelecidas e um processo de capacitação e treinamento continuados de profissionais foram determinadas como prioridade no combate a esta doença (INCA, 2010).

No ano de 2010 foi instituída uma portaria do Ministério da Saúde (310/2010) criando um grupo de trabalho multiprofissional para realizar análise do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e formulação de propostas ao desenvolvimento de suas ações. Avaliações periódicas e possíveis modificações em suas ações estão sendo estudadas.

1.1.4 Métodos Diagnósticos

A escolha do melhor método diagnóstico deve considerar seu desempenho, os custos relativos, exigências técnicas e laboratoriais e aceitação do exame pela população.

A colposcopia se popularizou e se firmou como método de valor na propedêutica do colo uterino após 1945. É indicada a pacientes após o início da atividade sexual para o controle do câncer ou outras afecções do colo do útero. É um método de triagem, portanto não conclusivo do ponto de vista de diagnóstico. O seu papel principal seria reconhecer a presença de lesões anormais no colo uterino e vagina, determinando sua topografia em relação à Junção Escamo Colunar (JEC) e ao Orifício Cervical Externo (OCE), bem como orientando o melhor local para as biópsias. O custo elevado do aparelho e a necessidade de especialização do profissional médico, limitam o seu uso em larga escala (CARTIER, 2008).

Outra dificuldade do exame consiste no fato de não se ter como arquivá-la e nem fazer revisão dos laudos, ao contrário do que ocorre com a citologia oncológica e a histopatologia, pois o uso de colpofotografia para documentação é um processo demorado, caro e impreciso.

Dentre os fatores que poderiam influenciar na correta avaliação colposcópica, citam-se ainda: a inexperiência do examinador, excessiva rapidez no exame, presença e sobreposição de alterações virais (HPV) ou de outra natureza, como as induzidas pela gestação, infecções bacterianas, prolapso genital e após tratamento radioterápico (CARTIER, 2008).

Desde 1943, o exame citológico (também conhecido como teste de Papanicolaou) tem sido utilizado para o rastreamento do câncer cervical. No Brasil, o projeto Viva Mulher (1996) do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama, já citado anteriormente, foi criado com o objetivo de reduzir a mortalidade e as repercussões físicas, psíquicas e sociais desses cânceres nas mulheres brasileiras por meio da oferta de serviços para prevenção e detecção em estágios iniciais, tratamento e reabilitação (INCA, 2009).

O teste de papanicolaou tem sido considerado por muitos como o melhor exame com relação a custo-benefício no rastreio das lesões do colo do útero. Em 1928, George Papanicolaou, um patologista e imigrante grego, descobriu que células malignas da endocérvice podem ser visualizadas em esfregações vaginais.

Mais tarde, em colaboração com o patologista Herbert Traut, publicou em detalhes, descrições de lesões cervicais pré-invasivas.

Patologistas do mundo inteiro viram a técnica com ceticismo, mas na década de 40, as observações de Papanicolaou foram confirmadas por outros. Um patologista canadense, J. Ernest Ayre sugeriu coletar amostras diretamente da cérvix vaginal com uma espátula de madeira, a qual foi denominada de espátula de Ayre. Estava configurada, assim a técnica de Papanicolaou, difundida em todo o mundo (DE PALO, 2009).

A realização do exame é bastante simples. Introduce-se de um espéculo vaginal bivalvar não lubrificado e colhe-se material da ectocérvice (incluindo a zona de transformação) com auxílio de espátula de Ayre e do canal endocervical com escova endocervical descartável. O material assim obtido é estendido em uma lâmina de vidro para microscopia com uma extremidade fosca devidamente identificada. Posteriormente a lâmina é corada pela técnica de Papanicolaou.

A citologia é indicada em mulheres de 25 a 60 anos e deve ser feito a, no máximo, cada três anos, se houver dois resultados negativos anteriormente para controle do câncer do colo do útero. Para qualquer lesão encontrada, seja ela a mais simples, deve-se repetir o exame para controle a cada ano (ARAÚJO, 2009). Assim como a colposcopia, também é um método de triagem.

Ainda temos muitas dificuldades na realização de exames citológicos. Dentre as existentes, citam-se: a carência de pessoal treinado para a coleta e leitura das lâminas, ausência de estrutura de laboratórios, demora na entrega do resultado dos exames e inexistência de serviço organizado para o seguimento e tratamento dos casos diagnosticados (HOCK *et al.*, 2003; CRONJÉ, 2008). Um outro aspecto importante a ser analisado é a baixa sensibilidade da citologia oncológica com taxas de resultados falsos negativos oscilando entre 2% e 62% (KOSS, 2006).

Acredita-se que a baixa qualidade das amostras coletadas e a interpretação inadequada dos esfregaços citológicos (por cansaço ou inexperiência do citologista) sejam importantes causas de falhas (ROBERTO NETTO *et al.*, 2005).

Além disso, a leitura das lâminas é realizada em sua maioria por citotécnicos, sem qualquer supervisão e o controle de qualidade dos laboratórios ainda é deficiente (SOUZA *et al.*, 2005).

Outras causas de erros seriam a presença de lesões pequenas inacessíveis à coleta, defeito de coloração ou fixação do esfregaço (BASU *et al.*, 1992). Presença

de sangue (de origem menstrual ou traumática) entremeada com o material celular, bem como de outras substâncias (como talco e lubrificantes vaginais) e atrofia epitelial, também podem dificultar a interpretação e induzir a erros na leitura (COSTE *et al.*, 2003). Bosch *et al.* (1992) mostraram que esfregaços que foram erroneamente diagnosticados como negativos freqüentemente continham poucas células anormais.

Associa-se a isso a desinformação por parte das mulheres quanto a necessidade da realização dos exames preventivos e a dificuldade de acesso aos locais de exame, o que faz as áreas rurais do nordeste possuírem cerca de onze vezes mais risco de contrair câncer cervical invasivo. Em Pernambuco, o quadro é ainda pior. Estima-se que apenas 8% dos municípios realizam exames citológicos com freqüência na população feminina, utilizando o sistema de laboratório estadual para leitura das lâminas, o que dificulta, inclusive, a entrega dos resultados, que podem levar meses para chegar às mãos de médicos e pacientes (INCA, 2009).

A qualidade do exame citológico (teste de Papanicolaou) é condição fundamental para a garantia do programa de rastreamento. O indicador de percentual de amostras insatisfatórias é utilizado para avaliar a qualidade da coleta e do preparo das lâminas, tanto na unidade de coleta como no laboratório. No Brasil como um todo, este indicador manteve-se estável entre 2002 e 2008, abaixo de 1,2%, ou seja, menor que o parâmetro da OMS (até 5%). A Região Norte apresenta este indicador acima da média nacional, porém com tendência de queda de 3,4% para 1,5% no período citado (SISCOLO 2010). Apesar deste quadro favorável observa-se que em alguns estados das regiões Norte e Nordeste mais de 30% dos municípios apresentam índice de amostras insatisfatórias acima de 5% (SISCOLO 2010).

O monitoramento de qualidade dos exames citopatológicos foi definido através da Portaria SPS/SAS nº 92 de 16/10/2001, no entanto, o monitoramento externo da qualidade, essencial nos programas organizados, não foi amplamente implantado no país. Ressalte-se que o SISCOLO possui funcionalidades para gerenciamento do controle de qualidade dos laboratórios e dos exames.

Em um encontro com especialistas em patologia cervical, promovido em 1988 pelo Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos, foi desenvolvido o Sistema Bethesda para o relato de diagnósticos citológicos cérvico-vaginais, sendo esta a classificação atualmente recomendada pela Academia Internacional de Citologia (SOLOMON *et al.*, 2007).

A classificação do Sistema Bethesda é descritiva, sendo o diagnóstico, à semelhança do sistema da OMS, baseado na maioria das células anormais presentes, sem levar em consideração o número das mesmas. A verdadeira inovação do Sistema Bethesda consiste em considerar como LIEC de baixo grau as alterações celulares devidas ao HPV e as displasias leves (NIC I) e unificar sob o termo LIEC de alto grau as NIC II, NIC III e o carcinoma in situ (SOLOMON *et al.*, 2007).

O exame histopatológico é o único dos três que pode diagnosticar com precisão a presença do câncer do colo do útero, portanto é confirmatório. Consiste basicamente na retirada do tecido lesionado (na maioria das vezes guiada pela colposcopia), preparação do material e seu estudo histológico. Em caso de lesões de alto risco como as lesões exofíticas realiza-se biópsia incisional com pinça de saca-bocado ou de Baliu, ou biópsia excisional com alça (CAF - Cirurgia de Alta Frequência). Nas lesões endofíticas realiza-se biópsia de canal cervical com cureta. Após esses procedimentos, devem ser incluídos em blocos de parafina, cortados com auxílio de micrótomo e submetidos à coloração específica (INCA 2009).

Feito por profissionais médicos, seu principal entrave está na dificuldade de sua realização em locais distantes dos centros urbanos e seu custo, inacessível para boa parte da população pobre do país (SARIAN, Luis *et al.*, 2010). Métodos como a citologia em base líquida e a leitura computadorizada do esfregaço citológico são exemplos de novas tecnologias que vem sendo empregadas, em especial nos países desenvolvidos (SARIAN, Luis *et al.*, 2010).

Pesquisadores em todo mundo têm dado especial atenção ao desenvolvimento de métodos alternativos para o rastreamento das mulheres de alto-risco e detecção das LIEC (CRONJÉ *et al.*, 2005; CULLINS *et al.*, 2008).

A inspeção visual do colo uterino após aplicação de uma solução de ácido acético entre 3% a 5 % (IVA), tem sido considerada como uma alternativa (à colposcopia e citologia) viável para a detecção das lesões precursoras e do carcinoma cervical em fase inicial em locais de poucos recursos, por ser um método simples, de fácil aprendizado, barato, rápido e que permite a leitura imediata dos resultados. Além disso, pode ser aplicado por pessoal de saúde treinado, como médicos generalistas e enfermeiros, reduzindo os custos com mão-de-obra especializada e permitindo a sua realização em locais que não disponham de médicos especialistas. Vários testes tem sido realizados ao redor do mundo, com

resultados animadores, porém ainda não se pode afirmar, com certeza, de que se trata de um teste com maior especificidade e sensibilidade do que a citologia e colposcopia (CULLINS *et al.*, 2008).

1.1.5 Fatores de risco

Acredita-se que a evolução maligna em geral requer que o vírus seja de médio/alto risco, a lesão apresente alta carga viral e que haja a presença de alguns co-fatores (imunodepressão, tabagismo, outras doenças sexualmente transmissíveis – DST) atuando sinergicamente sobre o epitélio metaplásico ou sobre as células de reserva deste epitélio.

Mudanças que vem sendo observadas no comportamento sexual das mulheres nos últimos trinta anos tem tido implicações na epidemiologia da doença (EBRAHIM *et al.*, 2007; CLAEYS *et al.*, 2003). A coitarca e a primeira gestação em idade cada vez menor, onde é freqüente o achado de ectopia cervical, associado à multiplicidade de parceiros, aumentariam o risco de exposição das células cervicais à ação mutagênica direta e interação mais prolongada com um ou mais tipos de HPV (BALL; MADEN, 2008; DERCHAIN; MARTINS, 2008).

São estimados mais de cinco milhões de novos casos de infecção pelo vírus a cada ano, só nos Estados Unidos da América, principalmente entre os 15 e 30 anos de idade (SASLOW *et al.*, 2007). Felizmente a maioria destas infecções é transitória e controlada pelo sistema imune do hospedeiro, ocorrendo persistência em apenas 3 a 10% dos casos (SOLOMON *et al.*, 2007; BALDWIN *et al.*, 2007).

Franco e Ferenczy (2007) afirmam ser o câncer cervical cerca de três vezes mais freqüente nas tabagistas, constituindo-se o fumo em um fator de risco independente, relacionado com a intensidade e duração do vício. O fumo leva a redução das defesas imunológicas teciduais, por diminuir a quantidade de linfócitos T4, células “Natural Killer” (NK) e células de Langerhans do colo uterino (FELDMAN *et al.*, 2005).

Nos países industrializados, observou-se um declínio de mais de 70% na taxa de mortalidade por câncer cervical nas últimas décadas, após o advento da citologia oncológica em 1943 (SANKARANARAYANAN R. 2006). No Brasil, apesar dos recursos necessários para o rastreamento estarem disponíveis desde a década de

40 e da tendência de crescimento linear observada no número de exames realizados, esta taxa permanece elevada, tendo sido estimados para 2010, 18.430 novos casos da doença em todo o país, localizados principalmente nas regiões menos desenvolvidas, nomeadamente as regiões Norte e Nordeste (INCA, 2010).

São esperados mais de 2.800 novos casos e cerca de 800 óbitos para o Nordeste ao longo deste ano. Deste total, 940 estarão localizados em Pernambuco (INCA, 2010). Mais de 70% dos casos são diagnosticados em fase avançada, na etapa mais produtiva da vida das mulheres, com custos terapêuticos elevados e baixa possibilidade de cura, constituindo-se em um verdadeiro problema de saúde pública, com repercussões sociais, econômicas e psicológicas importantes (GAFFIKIN *et al.*, 2007; CRONJÉ, 2008).

Apenas uma pequena parcela da população feminina, cerca de 5%, nos países mais pobres consegue ser adequadamente rastreada, usualmente em clínicas privadas e em alguns centros urbanos (BARACAT *et al.*, 2007; COX, 2004). Mesmo quando o serviço está disponível, beneficia mais mulheres de baixo risco.

Os esforços para a prevenção desta neoplasia têm sido direcionados especialmente para a identificação e tratamento precoce das suas lesões precursoras. Em 90% dos casos, o carcinoma cervical invasor desenvolve-se lentamente a partir das Lesões Intra-epiteliais Escamosas Cervicais (LIEC) (INCA, 2010). Estas lesões precursoras apresentam comportamento evolutivo diferente, estando bem estabelecida a relação com a carcinogênese cervical para as lesões de alto grau. Entretanto, ela permanece indefinida para as de baixo grau, embora seja aceito que a maioria destas lesões regrida espontaneamente ou não progrida, principalmente entre as mulheres com menos de 35 anos (SHERMAN *et al.*, 2005; PEREYRA *et al.*, 2007).

Em muitos países desenvolvidos, as mulheres são aconselhadas a realizarem seu primeiro esfregaço citológico logo após sua iniciação sexual e posteriormente, uma vez a cada 1-5 anos (MILLER *et al.*, 2007). Para os países que precisam implementar o controle do câncer cervical a curto prazo, a OMS recomenda que o exame citológico seja realizado ao menos uma vez, entre os 35 e 40 anos uma vez que a incidência de lesões mais graves (LIEC de alto grau) é maior nas faixas etárias mais elevadas (INCA, 2009).

A norma da OMS recomendando a realização do exame de citologia oncológica em mulheres entre 25 e 60 anos a cada três anos, a partir de dois controles anuais

anteriores negativos, foi corroborada pelo Ministério da Saúde do Brasil desde 1988 e permanece válida até os dias atuais (INCA, 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a correlação entre a colposcopia e a citologia oncótica no rastreamento das lesões intra-epiteliais cervicais e lesões HPV induzidas, usando como padrão-ouro o exame histopatológico, em pacientes atendidas em uma unidade de saúde da cidade de Recife.

2.2 Objetivos Específicos

- Estimar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da colposcopia e citologia oncótica no rastreamento das NIC e lesões HPV-induzidas, usando como padrão-ouro o exame histopatológico de biópsia cervical.
- Estimar a concordância entre os resultados da citologia oncótica e da colposcopia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 População e Local de Estudo

Mulheres que procuraram o Centro de Saúde Amauri de Medeiros – CISAM – (destinado a prestar assistência à saúde, principalmente de mulheres e crianças carentes da região metropolitana do Recife) para consultas e exames foram convidadas a participar do estudo. Depois de devidamente instruídas sobre todos os procedimentos que seriam realizados, aquelas que aceitavam participar, assinavam um termo de consentimento (anexo 1). Antes da coleta dos dados era feito um questionário com as participantes, onde era perguntado, dentre outros, se a paciente fazia uso de anticoncepcionais, número de parceiros, se era tabagista, idade do primeiro parto, a classe social a que pertencia (baseado na renda familiar, nível de

escolaridade e bens de consumo possuídos) e a data da realização do último exame preventivo.

3.2 Amostra

Foram feitos exames em 893 mulheres com idade entre 18 e 65 anos, excluindo-se da amostra mulheres grávidas, com sangramento genital, pós-histerectomizadas e em tratamento de câncer cervical.

3.3 Aspectos Éticos

O presente estudo obteve a aprovação do Comitê de Ética do CISAM através do parecer 047/2002 antes do início da coleta dos dados. Quanto ao princípio da autonomia, a concordância em participar do estudo foi obtida através de um consentimento livre e esclarecido, padronizado e com linguagem acessível, onde se garantiu à mulher que a recusa em participar do estudo não acarretaria em prejuízos à sua assistência médica, sendo garantida também a confidencialidade dos dados, de acordo com os princípios enunciados na Declaração de Helsinque (1986) e no Código Brasileiro de Ética Médica (1998).

3.4 Procedimentos

A citologia oncótica era obtida através de coleta realizada por profissional de enfermagem que colocava as pacientes deitadas em uma mesa ginecológica, em posição de litotomia, procedendo a seguir a introdução de um espéculo vaginal bivalvar não lubrificado e colheita de material da ectocérvice (incluindo a zona de transformação) com auxílio de espátula de Ayre e do canal endocervical com escova endocervical descartável (Cytobrush). O material assim obtido era estendido em uma lâmina de vidro para microscopia com uma extremidade fosca, onde constavam inscritas com lápis grafite as iniciais da paciente e seu número de registro no estudo.

O esfregaço deveria ser fino e uniformemente distribuído. O material colhido da endocérvice era disposto em sentido transversal (próximo à área fosca da lâmina) e o da coleta ectocervical, no sentido longitudinal.

A lâmina era fixada com fixador tipo película (Cytotfix) e enviada para o laboratório de citopatologia do CISAM, onde era efetuado o seu preparo e coloração

de acordo com a técnica descrita por Papanicolaou. A análise foi efetuada por uma citopatologista que trabalhava há anos no serviço, docente da disciplina de Anatomia Patológica e vista também por mim, a título de experiência e auxílio, já que na época da realização dos exames encontrava-me na condição de aluno do curso de especialização em Citologia do CCE Cursos – Universidade Paulista. Utilizava-se um microscópio Nikon com objetivas de aumento de 10x a 40x e os resultados classificados de acordo com o Sistema Bethesda de 1988.

A colposcopia também foi realizada em todas as mulheres por médico ginecologista e obstetra. Os aparelhos empregados foram colposcópios da marca DF Vasconcelos, com objetivas de aumento 16x. As imagens colposcópicas foram analisadas após a limpeza do colo e fôrnices vaginais com soro fisiológico a 0,9%, aplicação de solução de ácido acético a 5% e lugol a 4%, o qual era removido com o uso de solução de bissulfito de sódio a 5% sempre que necessário. O exame foi descrito em formulário próprio (padronizado) e todas as áreas consideradas suspeitas ou com achados anormais foram submetidas à biópsia cervical dirigida pela colposcopia.

A biópsia cervical foi realizada no ambulatório de patologia cervical do serviço, com o uso de pinças de Gaylor-Medina (de 3mm ou 5 mm), sendo os fragmentos obtidos depositados em um recipiente contendo formol a 10% e enviados para estudo no Departamento de Anatomia Patológica do CISAM, onde foram incluídos em blocos de parafina, cortados com auxílio de micrótomo em 4 mm de espessura e submetidos à coloração 32 de hematoxilina-eosina. Os resultados do estudo histopatológico foram descritos de acordo com a classificação histológica de Richart (1967).

Quando da ocorrência simultânea de dois ou mais resultados positivos, como por exemplo, NIC e lesão cervical HPV-induzida em uma mesma paciente, consideramos para efeito de análise dos resultados o achado mais grave. Os resultados foram assim classificados: Citologia Oncótica: Positivo, negativo ou insatisfatório; Colposcopia: Anormal, normal ou insatisfatória; Biópsia cervical: Anormal, normal ou Insatisfatório

3.5- Conceitos e Variáveis

Citologia oncótica positiva: Na presença de células escamosas atípicas de significados indeterminado (ASCUS), células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS), LIEC, carcinoma in situ ou invasor.

Citologia oncótica negativa: Na presença de achados normais, distúrbios reativos ou reparativos, inflamação e infecção não relacionada ao HPV.

Citologia oncótica insatisfatória: Na ausência de identificação da lâmina e/ou requisição do exame. Também foi considerada insatisfatória se a lâmina se encontrava quebrada e na presença de condições que impediam uma adequada interpretação citológica: componente epitelial escasso ou esfregaço totalmente obscurecido por sangue, inflamação, áreas espessas, má fixação e contaminantes (SOLOMON *et al.*, 2007).

LIEC: Na classificação de Bethesda de 1988, as lesões intra-epiteliais escamosas são agrupadas em lesões de baixo grau (correspondendo às alterações celulares associadas com os efeitos citopáticos do HPV e NIC I) ou de alto grau (NIC II, NIC III/ Carcinoma in situ). Segue a caracterização dos achados citológicos, de acordo com os critérios de Marcondes (1995).

Infecção pelo HPV - Na presença de esfregaço com fundo limpo, coilocitose, binucleação e disceratose.

NIC I: Aumento da relação núcleo-citoplasma, porém o maior diâmetro do núcleo é bem menor que o menor raio da célula. Os grânulos cromatínicos são pouco irregulares. São geralmente reconhecidas em células das camadas intermediárias e superficiais.

NIC II: Células com núcleos mais anormais do que a NIC I. O maior diâmetro do núcleo é pouco menor que o menor raio da célula. A célula lembra as células intermediárias ou parabasais.

NIC III: Células com sinais de discariose mais intensos, apresentando aumento da relação núcleo-citoplasma. O maior diâmetro do núcleo é geralmente igual ao menor

raio da célula. As células geralmente são menores. O citoplasma, ainda abundante, é geralmente basófilo.

Carcinoma in situ: O elemento característico é o encontro de células pequenas, profundas (= células do 3º tipo) em que a relação núcleo-citoplasma encontra-se extremamente aumentada. Células dispostas isoladas ou em arranjos sinciciais. Fundo limpo. Citoplasma geralmente é basófilo e a cromatina hipercromática. Ausência de nucléolos.

Carcinoma invasor cervical: O encontro de células em fibra, células em girino e células do 3o tipo é característico. Pode haver diátese tumoral. Células são de tamanhos variáveis, dispostas isoladas ou em sincícios e possuem citoplasma mais abundante que o carcinoma in situ. Cromatina grosseira, picnose e macronúcleolos também podem ser encontrados.

ASCUS - De acordo com a classificação do Sistema Bethesda de 1988, são células escamosas atípicas de significado indeterminado. Amostras celulares apresentam alterações sutis, que não definem o diagnóstico de LIEC. É um critério de exclusão. As anormalidades celulares podem estar associadas a diversos fatores etiológicos, mas uma causa específica não pode ser determinada com base nos achados citológicos (SOLOMON *et al.*, 2007).

AGUS: Células glandulares atípicas de significado indeterminado. Células que mostram diferenciação endocervical ou endometrial com atipia nuclear que excedem as alterações reativas ou reparativas, mas que carecem de características inequívocas de adenocarcinoma invasivo. Quando a origem das células glandulares não pode ser determinada, o diagnóstico de AGUS também é usado (SOLOMON *et al.*, 2007).

Colposcopia - Para avaliação das imagens colposcópicas foi utilizada a nomenclatura estabelecida pelo Comitê Internacional de Nomenclatura Colposcópica, por ocasião do VIII Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia realizado em Roma, em 1990 (STAFIL; WILBANKS, 1991), e adotada pelo Ministério da Saúde do Brasil em 1994.

Estudo Histopatológico: Foi considerado normal na presença de processo inflamatório inespecífico e na ausência de células atípicas. Foi inferido como resultado negativo do padrão-ouro quando o exame histopatológico não foi realizado devido à negatividade dos dois métodos estudados.

Foi considerado anormal na presença de infecção pelo vírus HPV, NIC (com ou sem HPV associado) ou na presença de alterações histológicas mais severas, como as do carcinoma invasor.

Foi considerado insatisfatório se a amostra enviada para estudo fosse formada basicamente por material hemático, fibrina, muco, com tecido cervical ausente ou em quantidade insuficiente para avaliação histológica. As células atípicas apresentam modificações na relação núcleo-citoplasma, perda da polaridade, aumento das figuras de mitose e pleomorfismo e, à medida que a lesão evolui, vai havendo o comprometimento progressivo de mais camadas do epitélio, classificando-se quanto à histologia em:

NIC I: quando menos de um terço da espessura mais profunda do epitélio apresenta células atípicas.

NIC II: até dois terços do epitélio com células atípicas.

NIC III (ou carcinoma in situ): mais de dois terços até toda espessura do epitélio com células atípicas e figuras de mitose. Não há invasão do estroma. Algumas vezes, as alterações anaplásicas estendem-se ao longo da superfície e das glândulas cervicais subjacentes (mas a membrana basal destas glândulas permanece íntegra).

Carcinoma invasor- quando ocorre invasão estromal.

Sensibilidade: Definida como a capacidade que o teste diagnóstico apresenta de detectar os indivíduos verdadeiramente positivos, ou seja, de diagnosticar corretamente os doentes (ALMEIDA FILHO; ROUQUAYROL, 2002). É expressa pela fórmula: $S (\%) = \frac{n^\circ \text{ de verdadeiros-positivos}}{\text{Total de doentes}} \times 100$

Especificidade: Definida como a capacidade que o teste diagnóstico apresenta de detectar os verdadeiros negativos, isto é, de identificar corretamente os indivíduos sadios (ALMEIDA FILHO; ROUQUAYROL, 2002). É expressa pela fórmula: $E (\%) = \frac{\text{n}^\circ \text{de verdadeiros-negativos}}{\text{Total de sadios}} \times 100$

Valor Preditivo Positivo: Definido como a proporção de doentes entre os positivos pelo teste diagnóstico. (ALMEIDA FILHO e ROUQUAYROL, 2002). É expressa pela fórmula:

$$\text{VPP} (\%) = \frac{\text{n}^\circ \text{de verdadeiros-positivos}}{\text{Total de positivos no teste}} \times 100$$

Valor Preditivo Negativo: Definido como a proporção de sadios entre os negativos do teste (ALMEIDA FILHO e ROUQUAYROL, 2002). É expressa pela fórmula: $\text{VPN} (\%) = \frac{\text{n}^\circ \text{de verdadeiros-negativos}}{\text{Total de negativos no teste}} \times 100$

Índice Kappa (k): Indicador de concordância ajustada que expressa a confiabilidade de um teste. O k informa a proporção de concordâncias além das esperadas pela chance e seu valor varia de .1 (completo desacordo) a +1 (concordância total). Kappa maior que 0,75 representa excelente concordância; Kappa abaixo de 0,40 representa pobre concordância e entre 0,40 e 0,75 representa concordância intermediária à boa (LANDIS; KOCH, 1977).

Acurácia: Proporção de acertos de um teste diagnóstico. É a proporção entre os verdadeiros negativos e os verdadeiros positivos em relação a todos os resultados possíveis (ALMEIDA FILHO; ROUQUAYROL, 2002).

4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Foram estimados os indicadores de validade: acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, com os respectivos intervalos de confiança a 95%, para a citologia e colposcopia. Foi comparado o desempenho da citologia com relação à colposcopia através da comparação da sobreposição, ou não, dos respectivos intervalos de confiança a 95% dos indicadores de validade de cada um dos testes.

5 RESULTADOS

Ao se avaliar os resultados da citologia oncótica, observou-se predomínio de alterações benignas, reativas ou reparativas (68,2% das 893 mulheres) e em 30,1% dos casos os laudos citológicos foram considerados totalmente dentro da normalidade. As alterações em células epiteliais escamosas totalizaram 0,6% e não houve registro de qualquer caso de alteração em células glandulares. Do total de citologias oncóticas realizadas, nove foram consideradas insatisfatórias (0,1%): quatro por apresentarem processo infeccioso intenso, duas por material escasso (insuficiente) para estudo, duas com esfregaços dessecados e uma com esfregaço bastante espesso e purulento (tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das mulheres submetidas a exames preventivos do câncer cervical de acordo com os resultados do exame citológico realizado.

<i>Resultados do Exame Citológico</i>	<i>n°</i>	<i>%</i>
Normal	269	30,1
Alterações reativas ou reparativas benignas	609	68,2
Alterações em células escamosas	0	0
ASCUS	1	0,1
LIEC de baixo grau (HPV e NIC I)	4	0,4
LIEC de alto grau (NIC II e NIC III)	1	0,1
Carcinoma escamoso invasor	0	0
Alterações em células glandulares	0	0
AGUS	0	0
Insatisfatória	9	1
Total	893	100

Atipias colposcópicas foram encontradas em duzentos e noventa e quatro do total de mulheres analisadas (32,9%), enquanto que em quinhentos e vinte e cinco (58,8%) delas, o exame foi considerado normal. Em 8,2% do total de mulheres examinadas, a colposcopia foi considerada insatisfatória (por não visualização da

JEC). Não houve qualquer registro de achado colposcópico sugestivo de câncer invasor (tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das mulheres submetidas a exames preventivos do câncer cervical de acordo com os resultados do exame colposcópico.

COLPOSCOPIA	n°	%
Achados normais	525	58,8
Achados anormais	294	32,9
Achados sugestivos de câncer invasor	0	0
Achados insatisfatórios	73	8,2
Achados Vários	1	0,1
Total	893	100,0

Das 893 pacientes do estudo, 303 foram submetidas à biópsia cervical dirigida pela colposcopia, sendo os resultados dos exames histopatológicos normais em 31,0%. Em 2,7% das amostras foram encontradas NIC e lesões HPV-induzidas. Não houve nenhum registro de carcinoma escamoso invasor ou de adenocarcinoma. Dois resultados do exame histopatológico (0,2%) foram considerados insatisfatórios por insuficiência de material enviado para estudo (tabela 3).

Tabela 3. Distribuição das mulheres submetidas a exames preventivos do câncer cervical de acordo com os resultados do exame histopatológico realizado.

Resultados do exame histopatológico	n°	%
Negativo para neoplasia	277	31,0
Compatível com HPV	14	1,6
NIC I - Displasia Leve	5	0,6
NIC II - Displasia Moderada	3	0,3
NIC III - Displasia Acentuada/ Carcinoma in situ	2	0,2
Carcinoma escamoso microinvasor	0	0
Carcinoma escamoso invasor	0	0

Tabela 3. Distribuição das mulheres submetidas a exames preventivos do... “cont”

Adenocarcinoma	0	0
Insatisfatório	2	0,2

Comparando-se os resultados da citologia oncótica com os resultados do histopatológico (tabela 4), viu-se que das 860 mulheres em que o exame histopatológico foi considerado normal, a citologia foi negativa em 859 delas, conferindo-lhe uma especificidade estimada de 99,9% (IC 95% = 99,2 - 100,0). A sensibilidade da citologia no estudo foi de 20,8% (IC 95% = 7,9 - 42,7). Observou-se uma associação estatisticamente significativa entre os dois exames ($p < 0,0001$).

Tabela 4. Distribuição das mulheres submetidas a exames preventivos do câncer cervical de acordo com os resultados da citologia oncótica e do exame histopatológico do colo uterino.

Citologia Oncótica	Histopatológico		
	*Com Lesão	*Sem Lesão	Total
Positiva	5 (20,8%)	1(0,1%)	6 (0,7%)
Negativa	19 (79,2%)	859(99,9%)	878 (99,3%)
Total	24 (100%)	860(100%)	893 (100%)

* O termo lesão engloba as lesões cervicais HPV-induzidas e as NIC
 $p < 0,0001$ (Fisher); S = 20,8% (IC 95% = 7,9 - 42,7); E = 99,9% (IC 95% = 99,2 - 100,0); VPP = 83,3% (IC 95% = 36,5 - 99,1); VPN = 97,8% (IC 95% = 96,6 - 98,7); Acurácia = 97,7% (IC 95% = 96,5 - 98,5)

Ao se comparar os resultados da colposcopia com os do exame histopatológico, (tabela 5) encontrou-se uma sensibilidade estimada para a colposcopia de 100,0% (IC 95% = 92,8 - 100,0), com associação estatisticamente significativa entre os dois exames ($p < 0,0001$). Vale a pena ressaltar que foram excluídas da análise 73 colposcopias consideradas insatisfatórias.

Tabela 5. Distribuição das mulheres submetidas a exames preventivos do câncer cervical de acordo com os resultados da colposcopia e do exame histopatológico do colo uterino

Citologia Oncótica	Histopatológico		
	*Com Lesão	*Sem Lesão	Total
Positiva	24 (100%)	270(33,9%)	294 (35,9%)
Negativa	0 (0%)	526 (66,1%)	526 (64,1%)
Total	24 (100%)	796 (100%)	796 (100%)

* O termo lesão engloba as lesões cervicais HPV-induzidas e as NIC - $\chi^2 = 41,41$ $p < 0,0001$; S = 100,0% (IC 95% = 92,8 - 100,0); E = 66,1% (IC 95% = 62,7 - 69,3); VPP = 8,2% (IC 95% = 5,4 - 12,1); VPN = 100,0% (IC 95% = 99,1 - 100,0); Acurácia = 67,0% (IC 95% = 63,7 - 70,2)

6 DISCUSSÃO

A prevalência de lesões precursoras do câncer cervical nesse estudo foi de menos de três por cento, bem abaixo do que se esperava, com base em estudo prévio no mesmo local e em população com características sócio-demográficas e reprodutivas semelhantes.

Campanhas de prevenção ao câncer colo do útero como o programa Viva Mulher, maciçamente veiculado nos diferentes meios de comunicação pode ter levado a uma maior conscientização da população feminina e demanda às unidades de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) para realização do exame de citologia oncótica.

Esta pode ter sido uma das razões da maior prevalência de lesões precursoras diagnosticadas, representadas principalmente por lesões de baixo grau. Atualmente, estas lesões ainda persistem sendo as mais freqüentes no serviço, tendo sido observadas em mais de 60% dos resultados anormais do exame de citologia oncótica em nosso estudo.

O predomínio das lesões de baixo grau também pode ter sido uma das causas da baixa sensibilidade verificada para este exame em nossa análise (S = 20,8%) já que, na opinião de Nanda *et al.* (2007), a sua sensibilidade seria diretamente proporcional à severidade das lesões.

Porém, ela ainda situou-se dentro da faixa de 15 a 95% referida na literatura para este indicador de validade do exame (COSTE *et al.*, 2008).

O exame de citologia oncótica é tecnicamente imperfeito, apresentando erros randômicos, inerentes ao próprio método (LONKY *et al.*, 2005). Contudo, a maioria de suas falhas resultam de erros na coleta do esfregaço, podendo ser prevenidas pela adequada capacitação dos profissionais envolvidos na atividade (MODY *et al.*, 2008).

Um terço dos casos devem-se a erros na leitura e interpretação das lâminas (SAWAYA; GRIMES, 2006). Fatores como fadiga e carga excessiva de trabalho podem influenciar o desempenho do profissional escrutinador, pois a leitura do esfregaço é uma tarefa repetitiva e que requer intensa concentração (AMARAL, 2006).

Acreditamos que erros na coleta do esfregaço citológico em nosso estudo e o predomínio (mais de 68%) de laudos com alterações reativas secundárias a processos infecciosos em atividade (JORDÃO *et al.*, 2006), possam explicar o elevado número de exames de citologia oncótica falsamente negativos que encontramos.

Houve uma discordância entre os resultados citológicos e histopatológicos que verificamos em vinte mulheres da amostra, mesmo com o esfregaço citológico tendo sido considerado satisfatório para a avaliação em quatorze delas.

Discordância cito-histopatológica também foi referida em outros estudos, como os de DE MAY *et al.* (2009), HOCK *et al.* (2006) e PITTOLI *et al.* (2006).

Um fato que nos chamou atenção foi o achado de todas as lesões precursoras do câncer cervical (inclusive as de alto grau) em mulheres regularmente rastreadas e que haviam realizado o seu último exame de citologia oncótica há menos de três anos.

Acredita-se que seriam sempre as mesmas mulheres, em geral jovens, que repetiriam os exames a cada ano, por ocasião de consultas ginecológicas ou obstétricas nos serviços de saúde públicos. O predomínio destas mulheres mais jovens, sexualmente ativas e com passado de mais de um parceiro sexual, associado à elevada frequência com que o exame é realizado, também poderiam estar implicados no maior encontro de lesões de baixo grau de nossa análise, reconhecidamente mais prevalentes e de menor significância clínica (MYERS *et al.*, 2005; SHERMAN *et al.*, 2005).

Apesar da maioria das mulheres da pesquisa ter negado qualquer história de DST, mais de dois terços das lesões precursoras foram identificadas neste grupo, com mais da metade dos resultados histopatológicos sendo representados por infecção pelo vírus HPV. A tendência à maior concentração das lesões precursoras nas classes sociais menos favorecidas (D e E) e com menor grau de instrução, corroborou a já definida relação inversamente proporcional entre o nível sócio-econômico-cultural e a ocorrência de lesões precursoras da doença (TORRES-MEJÍA *et al.*, 2000; LORENZATO *et al.*, 2001), já que a população do nosso estudo foi de mulheres de classes D e E, em sua grande maioria.

Porém, tal como Gontijo *et al.* (2007), não se encontrou associação estatisticamente significativa quanto ao achado destas alterações no exame histopatológico e a presença de nenhum dos fatores amplamente consolidados como de risco para o câncer cervical, listados anteriormente (FRANCO; FERENCZI, 2005; MORENO *et al.*, 2006; MUÑOZ *et al.*, 2006).

A baixa prevalência das lesões de alto grau também pode ser considerada como uma das limitações do estudo, não nos permitindo generalizar nossos resultados para a população geral.

Outra justificativa que parece clara para a ausência de associação entre as lesões precursoras e seus fatores de risco é o fato de a nossa amostra ter sido colhida em serviço que vem se tornando referência na assistência à mulher e não na comunidade ou nos serviços primários. De fato, parece que as participantes do estudo formam um subgrupo particular de mulheres, que procuram regularmente este serviço secundário de saúde e que podem não representar adequadamente a população do estado de Pernambuco.

No presente estudo, encaminhamos todas as pacientes com resultado positivo em qualquer um dos exames (citologia ou colposcopia) empregados para a biópsia a fim de minimizar a possibilidade de resultados falsos negativos do padrão-ouro. Não obstante, a prevalência de lesões (não diagnosticadas por não terem se submetido à biópsia) em mulheres com resultados negativos em todos os exames utilizados é, a rigor, desconhecida. Isso implica que a sensibilidade e especificidade estão superestimadas no estudo, tendo em vista que os possíveis casos verdadeiros positivos no padrão-ouro e negativos em todos os métodos de rastreio são desconhecidos e, portanto, excluídos do cálculo.

Frommer *et al.* (2008), abordando esta limitação desse tipo de estudo de validação de método diagnóstico, afirmam que a aplicação de um método padrão-ouro (muitas vezes invasivo) em todas as pacientes do estudo freqüentemente é impraticável, demorado, dispendioso, antiético e inaceitável. Optamos, por comparar os indicadores de validade dos métodos através dos seus intervalos de confiança, ressaltando a possível superestimação dos indicadores dada a limitação ética acima explicitada.

Apesar do objetivo principal de qualquer método de rastreamento ser a identificação do maior número possível de casos verdadeiros da doença, é importante que haja redução do número de falsos positivos do teste a ser usado. A maioria das discussões científicas no rastreamento das lesões precursoras do câncer cervical têm sido focalizadas na identificação de uma técnica que irá fornecer o melhor balanço entre os resultados verdadeiros positivos e falsos positivos. O emprego de testes em série (também chamado por alguns de rastreamento em dois estágios) é uma das abordagens que estão sendo usadas em muitos estudos com esta finalidade (SANKARANARAYANAN R. 2006).

7 CONCLUSÕES

A citologia oncótica apresentou quase sua totalidade com normalidade (30,1%) e alterações benignas reativas ou reparativas (68,2%). Apenas 0,6% foram consideradas com lesões de baixo e alto grau, possivelmente devido a fatores já descritos anteriormente. A citologia oncótica mostrou ser muito específica e com menos resultados falsos positivos, uma vez que das 860 mulheres em que o histopatológico foi considerado normal, em 859 delas, a citologia oncótica acompanhou. Já a sua sensibilidade foi de apenas 20,8%, mas a correlação entre o histopatológico e a citologia oncótica foi considerada estatisticamente significativa. Sua acurácia ficou em 97,7%, seu valor preditivo positivo em 83,3% e valor preditivo negativo em 97,8% quando comparados com o exame histopatológico.

Quanto a colposcopia, 58,8% foram considerados normais e 33% foram de achados anormais. Comparando com o histopatológico, percebemos que quase 92% desses achados anormais da colposcopia se mostraram negativos para neoplasia no exame histopatológico. Encontrou-se uma sensibilidade estimada para a colposcopia de 100,0% (IC 95% = 92,8 - 100,0), com associação estatisticamente significativa

entre os dois exames. Vale ressaltar que foram excluídas da análise 73 colposcopias consideradas insatisfatórias. Já a especificidade foi considerada muito pobre. Sua acurácia ficou em 67%, seu valor preditivo positivo em 8,2% e valor preditivo negativo em 100% quando comparados com o exame histopatológico.

Podemos concluir que a citologia oncótica, exame mais difundido de triagem nos serviços de saúde, é pouco sensível, o que pode ocasionar resultados falsos negativos, por diversos fatores já citados anteriormente. Alguns autores chegam a quantificar entre 2% e 62% os resultados falso negativos nas unidades de saúde brasileiras. Tal fato se constitui em um enorme risco para as mulheres atendidas nesses serviços, o que pode gerar péssimas conseqüências. Uma vez detectada a anormalidade neste exame, a especificidade é excelente, gerando menos resultados falsos positivos e uma confiabilidade que traz tranqüilidade para os escrutinadores. Faz-se necessário que a citologia oncótica seja realizada com uma maior freqüência em mulheres acima de 40 anos e com fatores de risco para lesões precursoras do câncer do colo uterino (pelo menos uma vez a cada ano). Quanto maior a freqüência desse exame, maior a possibilidade de detecção dessas lesões mesmo após um resultado falso negativo. Também pode ser sugerido maior treinamento de pessoal envolvido na coleta dos esfregaços citológicos e dos escrutinadores. Uma revisão rápida de 100% das laminas pode fazer parte de medidas de controle de qualidade a serem adotadas nos laboratórios conveniados.

A colposcopia é pouco específica já que 92% dos seus achados anormais não se confirmaram no histopatológico, porém sua sensibilidade é excepcional em nosso estudo. O ideal seria que a citologia e a colposcopia fossem realizadas em conjunto, já que uniria excelente sensibilidade (colposcopia) e especificidade (citologia), melhorando a qualidade do diagnóstico.

Quatro vertentes vêm sendo estudadas como alternativas ou suplementos ao rastreamento citológico e colposcópico: a detecção molecular do DNA de tipos de papilomavirus humano (HPV) de alto risco oncogênico; rastreamentos baseados na inspeção visual do colo do útero; formas alternativas da própria citologia (citologia de meio líquido ou citologia automatizada assistida por computador e novos biomarcadores associados a alterações citológicas decorrentes da infecção pelo HPV (imunistoquímica para certas proteínas; proteômica, transcriptômica ou assinaturas metilômicas associadas às infecções pelo HPV) (SARIAN, Luis *et al.*, 2010).

REFERÊNCIAS

ALMEIDA FILHO, Naomar; ROUQUAYROL, Maria Z. **Introdução à Epidemiologia**. 3ª ed., Rio de Janeiro, Editora Medsi, 2002.

AMARAL, Rita G. **Garantia de qualidade do exame citopatológico no rastreamento do câncer do colo do útero: avaliação da revisão rápida de 100%**. 2003. 70f. Dissertação (Doutorado em Tocoginecologia) - Universidade Estadual de Campinas.

ARAÚJO, Samuel Régis. **Citologia e Histopatologia Básicas do Colo Uterino para Ginecologistas**. 3ª ed. Curitiba, VP Editora, 2009.

ARCURI, Roberto A. *et al.* Controle interno de qualidade em citopatologia ginecológica: um estudo de 48.355 casos. **J. Bras. Patol. Med. Laboratorial**, v. 38, n. 2, p.141-7, 2002.

ASC. AMERICAN SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY. Cervical Cytology Practice Guidelines. **Acta Cytol**, v. 45, p.201 – 6, 2001.

AUTIER, Philippe *et al.* Cytology alone versus cytology and cervicography for cervical cancer screening: a randomized study. **Obstetrics and Gynecology**. v.93, n. 3, p.353-8,1999.

BALDWIN, Peter; LASKEY, Ronald; COLEMAN, Nicholas. Translational approaches to improving cervical screening. **Nature reviews/ Cancer**, v. 3,p.1-10, 2007.

BALL, Carol; MADDEN, Joan E. Update on cervical cancer screening. **Postgrad Med**; v. 113, n. 2, p. 59-70, 2008.

BARACAT, Edmund C. *et al.* Alternativas para o rastreamento do câncer do colo uterino. **Femina**, v. 30, n. 10, p. 693-8, 2007.

BASU, Jayasri *et al.* Factors influencing the exfoliation of cervicovaginal epithelial cells. **Am. J. Obstet Gynecol**, v. 167, p.1904-9, 1992

BIBBO, Marluce; WILBUR, David. **Comprehensive Cytophatology**. **Sounders Elsevier**, 2008.

BOSCH, Matchar M.C.; RIETVELD, Silvio P.E.M.; BOO, Marie E. Characteristics of false negative smears. **Acta Cytol**, v.36, p.711 – 6, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Plano de ação para remissão da incidência e mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil. Disponível em www.inca.gov.br

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Periodicidade da realização do exame preventivo do colo do útero. **Rev Bras. Cancerol**, v. 48, n. 1, p.13-5, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Programa nacional de controle do câncer do colo uterino. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/prevenção/programas/viva_mulher/manual/> Acesso em 18 dez. 2010

CARTIER, René. **Colposcopia prática** - 5ª ed., São Paulo, Editora ROCA LTDA, 2008. 354p.

CLAEYS, Patrícia *et al.* Performance of the acetic acid test when used in field conditions as a screening test for cervical cancer. **Tropical Medicine and International Health**, v.8, p.704-9,2003.

CHIRENJE, Zvavahera M. *et al.* Situation analysis for cervical cancer diagnosis and treatment in East, Central and Southern African countries. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n. 2, p.127-32, 2001.

COSTE, Joël *et al.* Cross sectional study of conventional cervical smear,, monolayer cytology and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. **BMJ** , v. 326, n. 7392, p.733, 2003.

COX, Raymond L. Global health disparities: crisis in the Diaspora. **J. Natl Med. Assoc**; v.96, p.546-9, 2004.

CRONJÉ, Hendrik S. *et al.* A comparison of four screening methods for cervical neoplasia in a developing country. **Am. J. Obstet Gynecol**, v. 188, p.395-400, 2005.

CRONJÉ, Hendrik S. Screening for cervical cancer in developing countries. **Int. J. Obstet. Gynecol**, v. 84, p.101-8, 2008.

CULLINS, Vanessa E. *et al.* Cervical cancer prevention using visual screening methods. **J. Natl Cancer Inst. Monogr.** v. 31, p. 66-71, 2008.

DE MAY, Richardson. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. **Am J. Obstet Gynecol.** v. 175, p.110-3, 2009.

DERCHAIN, Sophie F.M.; MARTINS, Cecília M.R. Infecção por HPV e NIC: diagnóstico e tratamento. Disponível em: <<http://www.sogesp.com.br/protocolos/atualização/atualização.html>> Acessado em 02/11/2010.

EBRAHIM, Sam H. *et al.* Mortality related to sexually transmitted diseases in US women, 1973 through 1992. **Am. J. Public Health**, v. 87, p.938-44, 2007.

DE PALO, Giuseppe ;VECCHIONE, Aldo. Neoplasia intra-epitelial do colo uterino. In: _____ **Colposcopia e Patologia do trato genital inferior**. Rio de Janeiro. 3ª ed. Editora MEDSI, 2009. p 223-39.

FELDMAN, Joseph G. *et al.* The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women. **Obstet. Gynecol.**, v. 89, n. 3, p.346-50, 2005.

FILIPPIN, Carla *et al.* Estudos sobre a variação interobservadores em citologia cérvico vaginal. **RBAC**, v. 32, n. 4, p. 239-42, 2000.

FOCCHI, José; RIBALTA, Julisa C.L. Câncer do colo uterino: importância, epidemiologia e fatores de risco. In: HALBE, H.N. **Tratado de Ginecologia**, 2ed. São Paulo, Roca, 1993. p 1807-10.

FRANCO, Eduardo; DUARTE- FRANCO, Eliane; FERENCZY, Alex. Cervical cancer: epidemiology, prevention and role of human papillomavirus infection. **Can Med Assoc J.** v. 164, n. 7, p.1017-25, 2008.

GAFFIKIN, Lynne; LAUTERBACH, Margo; BLUMENTHAL, Paul. Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: a qualitative summary of evidence to date. **Obstet. Gynecol. Surv**, v. 58, n. 8, p.543-50, 2007.

HOCK, Yves L. *et al.* Outcome of women with inadequate cervical smears followed up for five years. **J. Clin Pathol**, v. 56, n. 8, p.592-5, 2003.

JEMAL, A. *et al.* Cancer statistics 2002. **Cancer J. Clin.** v. 52, p.23-47, 2002.

KAST, Martin *et al.* Cellular immunity against human papillomavirus associated cervical cancer. **Seminars in VIROLOGY** , v. 7, p.117 - 23, 2009.

KOSS, Leopold G.; Gompel, Claude. Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. **ROCA** v. 261, n. 5, p.137-43, 2006.

LORENZATO, Felipe *et al.* Cervical cancer detection by hybrid capture and evaluation of local risk factors - **Int. J. Obstet. Gynecol**, v. 73, p.41-6, 2001.

MILLER, A.B. *et al.* Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. **Int. J. Cancer**, v. 86, p.440-7, 2007.

MORENO, Victor *et al.* Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with papillomavirus infection : the IARC multicentric case-control study. **Lancet**, v. 359, p.1085-92, 2002.

MOTTI E. *et al.* Câncer de Colo de Útero. Boletim Informativo Brasil [internet]2008 (2008 fev.22);5:4. Disponível em <http://www.eurotrials.com/publicações>.

MUÑOZ, Nubia *et al.* Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer : the IARC multicentric case-control study. **Lancet**, v. 359, p.1093-101, 2002.

NUOVO, Gantor J. Detection of human papillomavirus in Papanicolaou smears: correlation with pathologic findings and clinical outcome - **Diagn. Mol. Pathol.**v. 7, p.158-63, 1998.

O'MEARA, AT. Present standards for cervical cancer screening. **Curr Opin Oncol.** v. 14, p.505-11, 2002.

PEREYRA, Elsa A.G; CHUERY, Ana C.S; PARELLADA, Cíntia I. **Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau: diagnóstico, tratamento e seguimento** – Disponível em: <http://www.digene.com.br/banco_not/65_atualiz.htm> Acesso em 09 dez. 2010.

PITTOLI, Janaína E. *et al.* Revisão de esfregaços cervicais negativos em pacientes com lesões intra-epiteliais de alto grau. **J. Bras. Patol. Med. Laboratorial**; v. 39, n. 3, p.219-21, 2003.

ROBERTO NETO, Alfredo *et al.* Avaliação dos métodos empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do colo uterino do Ministério da Saúde. **RBGO**, v. 23, n. 4, p.209-16, 2005.

ROSENSTEIN JUNIOR, Roberto. Prevenção e intervenção precoce nas lesões precursoras do câncer de colo de útero. **Divulgação em saúde para debate**, v. 26, p.76-83, 2003.

SANKARANARAYANAN, Rengaswamy. Overview of cervical cancer in the developing world. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S205-10.

SAWAYA, George F. *et al.* Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical cancer screenings. **N. Engl. J. Med.** v. 349, n. 16, p.1501-9, 2003.

SARIAN, Luis Otávio; DERCHAIN, Sophie François Mauricette; BASTOS, Joana Froes Bragança. Métodos Diagnósticos para o Rastreamento do Câncer do Colo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**.Brasil, n.8, v.32, p.363-414, ago.2010.

SASLOW, Daniel. *et al.* American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. **CA Cancer J. Clin.** v. 52, n. 6, p.342-62, 2007.

SHERMAN, M.E.; SCHIFFMAN, M.; COX, J.T. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage : data from the randomized atypical squamous cells of undetermined significance/ low-grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS). **J. Natl. Cancer Inst.** v. 94, p.102-7,2005.

SOLOMON, Diane *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA**, v. 287, p.2114-19,2007.

SOUZA, José H.K. *et al.* Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: Comparação interensaio e interobservadores. **RBGO** v. 26, n. 5, p.233 – 240, 2005.

ANEXOS

1. CONSENTIMENTO ESCRITO, LIVRE E ESCLARECIDO

Bom dia! Somos pesquisadores e estamos estudando um novo teste que pode ajudar a identificar lesões de câncer e pré-câncer no colo do útero com mais facilidade, principalmente nos locais mais pobres.

Para participar, a senhora só terá que responder às perguntas de um questionário sobre alguns aspectos da sua vida para que possamos conhecê-la melhor e depois realizar os exames de prevenção que já são feitos na rotina deste ambulatório, ou seja, a citologia, a colposcopia e quando necessária, a biópsia do colo do útero.

A senhora é livre para não participar deste estudo e a sua não participação não interferirá no seu atendimento neste hospital.

Todas as suas respostas, bem como os resultados dos seus exames serão mantidos em segredo, isto é, somente os autores deste estudo e a senhora irão saber.

Estou ciente dos termos desta pesquisa e aceito participar da mesma.

Recife ____/____/____

Assinatura da Paciente

Assinatura do Pesquisador

Telefone para contato CISAM – Comitê de Ética – (081) 3182-7729