

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica

DOUTORADO

**DETECÇÃO PRECOCE DAS LESÕES
PRECURSORAS DE CÂNCER
DE COLO UTERINO
ATRAVÉS DE INSPEÇÃO CERVICAL**

PAULO NAUD

PORTO ALEGRE, AGOSTO DE 1998.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica

D O U T O R A D O

**DETECÇÃO PRECOCE DE LESÕES PRECURSORAS
DO CÂNCER DE COLO UTERINO
ATRAVÉS DE INSPEÇÃO CERVICAL**

PAULO NAUD

Professor Orientador: Dr. GILBERTO SCHWARTSMANN

Tese submetida como requisito para a obtenção
do grau de Doutor em Clínica Médica.

PORTO ALEGRE, AGOSTO DE 1998.

Ficha Catalográfica

N291d Naud, Paulo Sérgio Viero

Detecção precoce de lesões precursoras do câncer de colo uterino através da inspeção cervical / Paulo Sérgio Viero Naud ; orient. Gilberto Schwartzmann. - Porto Alegre : UFRGS, 1998. 150p.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica.

1. Neoplasias do colo uterino. 2. Prevenção. 3. Diagnóstico.
I. Schwartzmann, Gilberto. II. Título.

NLM: WP 480

Catálogo na fonte: Biblioteca FAMED/HCPA

Dedico este trabalho aos meus pais, com o meu mais profundo agradecimento, pelo investimento de toda uma vida, e por terem me proporcionado um futuro de horizontes amplos.

e

A minha esposa, Ana Raquel, e aos meus filhos Ana Paula e Ricardo, pelo apoio e incentivo recebidos.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Gilberto Schwartzmann, pelo apoio recebido e estímulo à concretização deste projeto.

Ao Professor João Carlos Prolla, pela abnegação e dedicação aos projetos de pesquisa que trazem melhorias ao tratamento dos pacientes.

A Professora Mary Clarisse Bozzetti, pelo apoio recebido.

Ao Professor Fernando Freitas, como Chefe do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo encorajamento constante à produção científica que eleva o bom nome do serviço.

A colega Adriane Camozzato Fonte, pela participação constante neste projeto.

Ao Acadêmico Luciano Hammes, pela contribuição perseverante e inestimável ajuda ao progresso deste estudo.

Aos funcionários do Ambulatório de Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que, como heróis anônimos, possibilitaram o crescimento de nossos projetos.

Às pacientes participantes, motivo maior do desenvolvimento de nossos estudos.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS	9
RESUMO	13
ABSTRACT.....	15
INTRODUÇÃO	18
1 JUSTIFICATIVA	42
2 OBJETIVO	45
3 MATERIAIS E MÉTODOS	47
3.1 Seleção do Centro de <i>Screening</i>	48
3.2 Recrutamento dos Participantes	48
3.3 Critérios de Elegibilidade	49
3.4 Desenho do Estudo	50
3.4.1 Grupo 1	50
3.4.2 Grupo 2	51
3.5 Coleta, Leitura e Interpretação do Exame Citopatológico	56
3.6 Coleta, Leitura e Interpretação da Inspeção com Ácido Acético e Lugol	57
3.7 Realização, Leitura e Interpretação da Colposcopia	59
3.8 Coleta, Leitura e Interpretação das Biópsias	61
3.9 Método de Rastreamento	61
3.10 Seguimento	62
3.11 Desenvolvimento da Pesquisa	63
4 RESULTADOS	66

4.1 Características da População Estudada	67
4.2 Resultados Observados para Cada Tipo de Exame	84
4.3 Comparação dos Diferentes Métodos de <i>Screening</i> (Inspeção e Exame Citopatológico com Colposcopia e Biópsia)	93
4.3.1 Inspeção	95
4.3.2 Exame Citopatológico	96
4.4 Custos dos Diferentes Métodos de <i>Screening</i> (Inspeção e Exame Citopatológico de Colo Uterino)	102
5 DISCUSSÃO	104
5.1 A Justificativa da Utilização de Sensibilidade e Especificidade Como Referência na discussão	105
5.2 As Qualidades de um Teste para <i>Screening</i>	108
5.3 A Inspeção como <i>Screening</i> para Câncer de Colo Uterino	109
5.3.1 Inspeção a Olho Nu Sem Uso de Ácido Acético ou Lugol	110
5.3.2 Inspeção com Ácido Acético	115
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	122
CONCLUSÕES	128
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	130
ANEXOS	142
Anexo 1 - Termo de consentimento	143
Anexo 2 - Protocolo	145
GLOSSÁRIO	148

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

FIGURA 1	- Evolução das Diferentes Terminologias das Lesões Precursoras de Câncer de Colo Uterino	28
FIGURA 2	- Fluxograma de Acompanhamento do Grupo 1	53
FIGURA 3	- Fluxograma de Acompanhamento do Grupo 2	54
FIGURA 4	- Fluxograma de Acompanhamento dos Grupos 1 e 2	55
FIGURA 5	- Resultados Ordenados por Inspeção	86
GRÁFICO 1	- Correlação Entre o Número Estimado de Parceiros Sexuais Diferentes e Incidência de Câncer de Colo Uterino	25
GRÁFICO 2	- Incidência de Câncer de Colo Uterino em Diferentes Períodos Após a Instituição de Programa de <i>Screening</i> na Finlândia	30
GRÁFICO 3	- Incidência de Câncer de Colo Uterino Antes e em Diferentes Períodos Após a Instituição de Programa de <i>Screening</i> em Connecticut	31
GRÁFICO 4	- Incidência de Câncer de Colo Uterino Antes e em Diferentes Períodos Após a Instituição de Programa de <i>Screening</i> na Eslovênia	31
GRÁFICO 5	- Incidência de Câncer de Colo Uterino Antes e em Diferentes Períodos Após a Instituição de Programa de <i>Screening</i> em Bombaim/Índia	32
GRÁFICO 6	- Incidência de Câncer de Colo Uterino Antes e em Diferentes Períodos Após a Instituição de Programa de <i>Screening</i> em Cali/Colômbia	32

GRÁFICO 7	- Distribuição da População Estudada de Acordo com a Idade	70
GRÁFICO 8	- Distribuição da População Estudada de Acordo com a Cor	71
GRÁFICO 9	- Distribuição da População Estudada de Acordo com o Estado Civil	72
GRÁFICO 10	- Distribuição da População Estudada de Acordo com o Grau de Escolaridade	73
GRÁFICO 11	- Distribuição da População Estudada de Acordo com o Tipo de Ocupação	74
GRÁFICO 12	- Distribuição da População Estudada de Acordo com a Idade de Início das Relações Sexuais	75
GRÁFICO 13	- Distribuição da População Estudada de Acordo com o Número de Parceiros Sexuais .	76
GRÁFICO 14	- Distribuição da População Estudada de Acordo com o Hábito de Fumar	77
GRÁFICO 15	- Distribuição da População Estudada de Acordo com o Tempo Transcorrido Desde o Término do Hábito de Fumar	78
GRÁFICO 16	- Distribuição da População Estudada de Acordo com o Número de Cigarros Consumidos por Dia	79
GRÁFICO 17	- Distribuição da População Estudada de Acordo com o Tempo de Exposição Ativa ao Cigarro	80
GRÁFICO 18	- Distribuição da População Estudada de Acordo com o Número de Gestações	81
GRÁFICO 19	- Distribuição da População Estudada de Acordo com o Uso de Métodos Anticonceptivos	82
GRÁFICO 20	- Distribuição da População Estudada de Acordo com a História de Doenças Sexualmente Transmissíveis	83
GRÁFICO 21	- Distribuição da População Estudada de Acordo com os Resultados da Inspeção de Colo Uterino com Lugol	87
GRÁFICO 22	- Distribuição da População Estudada de Acordo com os Resultados da Inspeção do Colo Uterino com Ácido Acético	88
GRÁFICO 23	- Distribuição da População Estudada de Acordo com os Resultados da Inspeção de	

	Colo Uterino	89
GRÁFICO 24	- Distribuição da População Estudada de Acordo com os Resultados do Exame Citopatológico de Colo Uterino	90
GRÁFICO 25	- Distribuição da População Estudada de Acordo com os Resultados da Colposcopia de Colo Uterino	91
GRÁFICO 26	- Distribuição da População Estudada de Acordo com os Resultados da Biópsia de colo Uterino	92
QUADRO 1	- Comparação Entre Inspeção com Lugol e Ácido Acético	98
QUADRO 2	- Comparação Entre Inspeção com Lugol e Exame Citopatológico de Colo Uterino	98
QUADRO 3	- Comparação Entre Inspeção com Ácido Acético e o Exame Citopatológico de Colo Uterino	99
QUADRO 4	- Comparação Entre a Inspeção e Exame Citopatológico de Colo Uterino	99
QUADRO 5	- Comparação Entre Inspeção e Colposcopia do Colo Uterino	100
QUADRO 6	- Comparação Entre o Exame Citopatológico e Colposcopia	100
QUADRO 7	- Comparação Entre o Exame Citopatológico e Colposcopia	101
QUADRO 8	- Comparação Entre Exame Citopatológico e Biópsia	101
QUADRO 9	- Sensibilidade e Especificidade da Inspeção de Colo Uterino Quando Comparada a Diferentes Resultados de <i>Screening</i> e Diagnóstico de Colo Uterino	121
TABELA 1	- Incidência de Câncer de Colo Uterino em Países Desenvolvidos e em Países em Desenvolvimento — 1982-1988	21
TABELA 2	- Número de Casos Novos e Taxas de Incidência nas Regiões do Brasil Estimadas para 1997	22
TABELA 3	- Correlação Entre o Número Estimado de Parceiros Sexuais Diferentes, em Toda a Vida, e Incidência de Câncer de Colo Uterino, Ajustada pela Idade	24

TABELA 4	- Diagnóstico de Câncer de Colo Uterino <i>in Situ</i> e Invasivo, por Idade, no Brasil — 1976-80	36
TABELA 5	- Número de Casos Novos e Taxas de Incidência de Câncer de Colo Uterino nas Regiões do Brasil, Estimadas para 1997	37
TABELA 6	- Incidência de Câncer de Colo Uterino em Porto Alegre, Rio Grande do Sul — 1979-82 e 1990	38
TABELA 7	- Taxas de Mortalidade, por Câncer de Colo Uterino, da Cidade de Porto Alegre e Estado do Rio Grande do Sul — 1970-80, 1980-90 e 1991-92	39

RESUMO

O câncer de colo uterino, nos países em desenvolvimento, é a segunda causa mais freqüente de neoplasia na mulher, sendo o câncer da cervix a mais importante causa de morte na mesma população. A solução, para se evitar este problema de saúde pública, encontra-se em um programa de *screening* efetivo. Porém, o rastreio para câncer de colo uterino praticado de maneira convencional, através da citologia, apresenta diferentes problemas logísticos tais como: custos, limitações técnicas – que vão desde a qualidade da coleta até a fixação adequada deste material –, e falta de técnicos capacitados à sua leitura.

Objetivo. O principal objetivo deste estudo é comparar o método convencional de *screening* com a visualização, a olho nu, da cervix uterina.

Material e Métodos. Foi realizado um estudo prospectivo em mulheres que procuraram, espontaneamente, o Ambulatório de Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, para a realização de *screening* para câncer de colo uterino, o qual foi feito através de dois métodos: um grupo realizava a inspeção a olho nu com

acético e lugol, enquanto que o outro grupo realizava a coleta de material para o estudo citológico. Após um período de 15 a 30 dias, havia inversão da técnica empregada para o *screening*. Nessas duas modalidades os pesquisadores foram "cegados". As pacientes que apresentaram alterações em qualquer um dos exames foram referidos para colposcopia e, se necessário, para biópsia.

Resultados. Cem mulheres foram investigadas e seus exames comparados nestas duas modalidades: inspeção *versus* exame citopatológico (sendo este último referido como teste-padrão), encontrando-se como sensibilidade, 85,7%; especificidade, 78,5%, e uma concordância entre estes métodos de 79% ($p < 0,05$). Ao compararmos o Papanicolau com a colposcopia (tomando-se este último como teste-padrão), obtivemos uma sensibilidade de 42,9%, especificidade de 92,3% e uma concordância de 66,6% ($p < 0,05$). A inspeção, a olho nu, comparada com a colposcopia (tomando-se este último como teste-padrão), demonstrou uma sensibilidade de 100%, especificidade de 7,7% e concordância de 55,5% ($p = 0,299387$). A colposcopia em relação à biópsia apresentou uma concordância de 100%.

Conclusões. A inspeção a olho nu demonstrou ser um método útil para *screening* de câncer da cervix uterina. Apesar do alto número de casos falsos-positivos (na especificidade 7,7%) , a inspeção demonstrou um maior número de casos de lesões do que a citologia, com um custo inferior a esta. Sugere-se, pois, que a inspeção possa ser um método de valia para programas de *screening* em Saúde Pública onde a citologia não estiver disponível.

ABSTRACT

Background

Cervical cancer is the second most common neoplasia in women in developing countries, being the most important cancer related cause of death in this population. The key to avoid this public health problem is an effective screening program. However, conventional screening, based on cytology (Papanicolau exam) possesses various logistical problems, such as costs and technical limitations.

Objective

The aim of this study was to compare the conventional cytological method with screening based on naked eye visualization of uterine cervix.

Methods

We conducted a prospective study in which women who attended a gynecologic outpatient cervical cancer prevention clinic were screened by two methods: pap smear and naked eye inspection of the cervix after the

aplication of acetic acid and lugol. The two modalities of screening were performed in different days by blinded researchers. Patients with altered findings in pap smear or inspection (or both) were referred to colposcopy and, if necessary, biopsy.

Results

One hundred women were screened for cervical cancer. When comparing naked eye inspection with acetic acid and lugol to pap smear (the last as gold standard) we found a sensitivity of 85,7%, specificity of 78,5% and concordance of 79% ($p < 0,05$). When comparing pap smear to colposcopy (the last as gold standard) we had sensitivity of 42,9%, specificity of 92,3% and concordance of 66,6% ($p < 0,05$). Naked eye inspection compared to colposcopy (the last as gold standard) showed sensitivity of 100%, specificity of 7,7% and concordance of 55,5% ($p = 0,299387$). Colposcopy and biopsy had an agreement of 100%.

Conclusions

Naked eye inspection can contribute in the screening for cervical cancer and its precursor lesions. Although an high number of false-positive cases (specificity of 7,7%) may could be referred to colposcopy, naked eye inspection detected more cases of precursor lesions and cervical cancer

than pap smear, being less costly than cytology. Thus, we suggest that this approach may be considered in the screening strategy for early detection lesions of cervical cancer, specially in areas where cytology is not fully available.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

◆ EPIDEMIOLOGIA

O câncer de colo uterino é a segunda neoplasia mais comum em mulheres no mundo inteiro e a quinta quando homens e mulheres são considerados juntos.

A cada ano ocorrem aproximadamente 437.000 novos casos de câncer cervical invasivo, o que representa 12% dos novos casos de câncer diagnosticados em mulheres. Dessas, cerca de 200.000 irão morrer da doença (Bosch; De Sanjosé ; Castellsagué, *et al.*, 1997, p.23-33 e Villa; Franco, 1989, 81: 332-340).

Para cada morte de câncer de colo uterino, estima-se que são perdidos, antes da idade de 70 anos, uma média de 17 anos. Levando-se em conta estes números, cerca de 3,4 milhões de anos/vida de mulheres são

perdidos anualmente (Bosch; De Sanjosé; Castellsagué *et al.*, 1997, p.23-33 e Villa; Franco , 1989, 81: 332-340).

Nos países em desenvolvimento, os números sobre câncer de colo uterino são ainda piores, colocando-se como a primeira neoplasia mais comum em mulheres.

Enquanto que no Canadá a incidência é de 10,2 casos para cada 100.000 mulheres, em países como o Peru atinge-se a marca de 54,6 casos em 100.000 mulheres, ou seja, cinco vezes mais.

Sendo assim, os países em desenvolvimento representam cerca de 85% dos casos de câncer de colo uterino de todo o Mundo.

A Tabela 1 a seguir, ilustra estes números (Reeves; Brinton; Garcia *et al.*, 1989, 320:1437-1441;Pró-Onco, 1997).

TABELA 1

**INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO UTERINO EM PAÍSES
DESENVOLVIDOS E EM PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO — 1982-1988**

<i>PAÍSES DESENVOLVIDOS</i>	<i>INCIDÊNCIA POR 100.000 MULHERES</i>	<i>PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO</i>	<i>INCIDÊNCIA POR 100.000 MULHERES</i>
Finlândia	4,4	Gâmbia	10,3
Estados Unidos (1)	7,3	Cuba	20
Itália	8,4	Brasil (2)	27,6
Canadá	10,2	Índia	27,7
Austrália	10,8	Equador	34
França	10,9	Colômbia	42,2
Japão	11,9	Paraguai	47,1
Reino Unido	11,9	Peru	54,6

FONTE: *NEW DEVELOPMENTS IN CERVICAL CANCER SCREENING AND PREVENTION. CAMBRIDGE: BLACKWELL SCIENCE, 1997, p.23-33. Geographical and Social Patterns of Cervical Cancer Incidence.*

ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER NO BRASIL EM 1997. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, Coordenação de Câncer/Pro-Onco, 1997.

(1) Brancas. (2) Estimativa para 1997.

O Brasil, como um país em desenvolvimento, apresenta incidência elevada de câncer de colo uterino.

Em 1997, estimou-se 27,6 casos para cada 100.000 mulheres e prevê-se cerca de 5.700 mortes pela doença neste ano (Pro-Onco, 1997).

A Tabela 2 mostra a variação de incidência nas diferentes regiões do País.

TABELA 2

NÚMERO DE CASOS NOVOS E TAXAS DE INCIDÊNCIA NAS REGIÕES DO BRASIL ESTIMADAS PARA 1997

<i>REGIÕES</i>	<i>INCIDÊNCIA POR 100.000 MULHERES</i>	<i>NÚMERO DE CASOS NOVOS</i>
Sudeste (2)	14,8	4.720
Sul (2)	27,7	3.090
Centro-Oeste (1)	42,8	2.010
Nordeste (2)	45,2	8.030
Norte (1)	54	2.650

FONTE: ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER NO BRASIL EM 1997. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, Coordenação de Câncer/Pro-Onco, 1997.

(1) O câncer de colo uterino ocupa o primeiro lugar entre os cânceres que acometem as mulheres. (2) O câncer de colo uterino ocupa o segundo lugar entre os cânceres que acometem as mulheres.

Conforme o observado nas tabelas anteriores, a incidência de câncer de colo uterino pode estar relacionada ao grau de pobreza/riqueza da região, pois, ao comparar-se países em desenvolvimento com os países

desenvolvidos, encontra-se grandes diferenças nos casos de câncer de colo uterino.

Num extremo, por exemplo, encontramos a Finlândia com 4,4 casos para cada 100.000 mulheres e, no outro, o Peru, com 54,6 casos para cada 100.000 mulheres.

O Brasil, um país com proporções continentais e com regiões sócio-economicamente distintas em seu território, também apresenta esta variação.

A região Sudeste apresenta-se no limite das taxas dos países ricos, restando às demais regiões características de países em desenvolvimento.

Mas, não só o fator econômico contribui para uma maior ou menor incidência de câncer de colo uterino. Em vários países — com grandes diferenças no seu desenvolvimento (como Espanha, Irlanda, Kuwait e Israel) —, a associação de baixas taxas da doença com comportamento sexual conservador, sugerem que o comportamento sexual seja também um fator determinante na incidência de câncer de colo uterino. Este dado fundamenta-se no código de alto risco do câncer de colo uterino, no que diz respeito ao início precoce das relações sexuais.

Estudos ecológicos que levam em conta o número de parceiros sexuais de mulheres e homens, têm confirmado esta hipótese: de que o comportamento sexual está associado com o risco do desenvolvimento de câncer cervical, e de que este influencia a variação geográfica da incidência.

A Tabela 3, a seguir, mostra que, à medida que há um maior número de parceiros sexuais, há também uma maior incidência de câncer de colo uterino.

TABELA 3

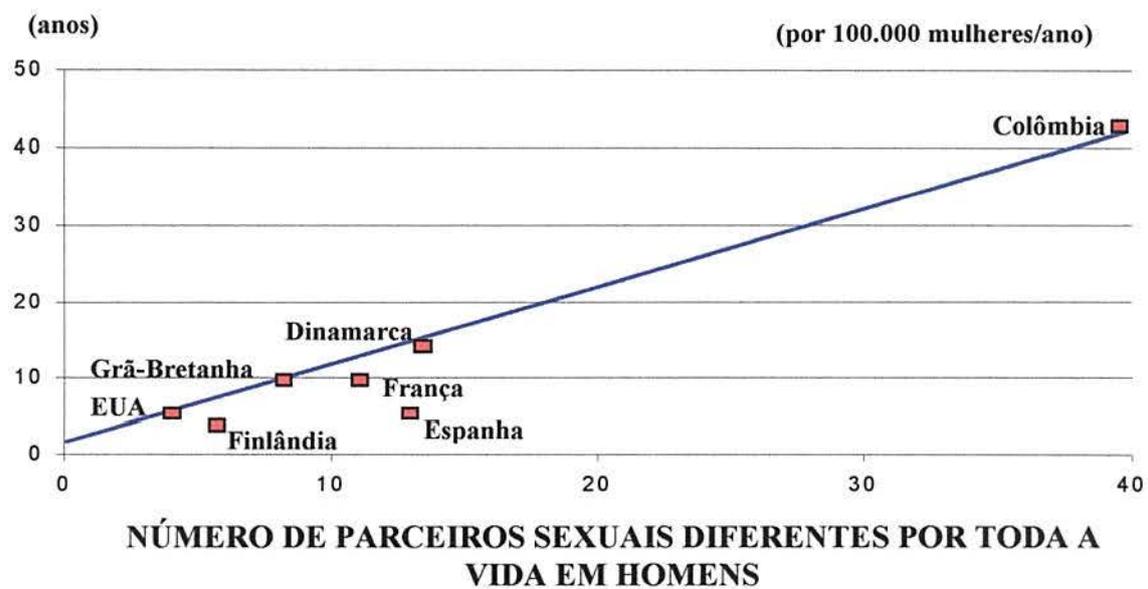
CORRELAÇÃO ENTRE O NÚMERO ESTIMADO DE PARCEIROS SEXUAIS DIFERENTES, EM TODA A VIDA, E INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO UTERINO, AJUSTADA PELA IDADE

<i>ESTUDO</i>	<i>NÚMERO DE PARCEIRAS SEXUAIS DIFERENTES POR HOMEM</i>	<i>NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS DIFERENTES POR MULHER</i>	<i>RELAÇÃO NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS DIFERENTES HOMEM/ /MULHER</i>	<i>INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO UTERINO</i>
Colômbia	39,5	5,1	7,7	42,2
Dinamarca	13,5	6,1	2,2	15,9
França	11	3,3	3,3	10,9
Grã-Bretanha	9,9	3,4	2,9	11,9
EUA	6,3	2,8	2,3	7,8
Espanha	12,2	1,6	7,6	6,7
Finlândia	7,2	2,9	2,5	4,4

FONTE: ACSF, 1992; 360:407-409; Bosch; Muñoz; De Sanjosé, 1994, 3:375-379; Melbye; Biggar, 1992, 135: 593-602; Johnson.; Wadsworth.; Wellings *et al.*, 1992, 360:410-412.

GRÁFICO 1

CORRELAÇÃO ENTRE O NÚMERO ESTIMADO DE PARCEIROS SEXUAIS DIFERENTES, EM TODA A VIDA, E INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO UTERINO, AJUSTADA PELA IDADE



FONTE: *NEW DEVELOPMENTS IN CERVICAL CANCER SCREENING AND PREVENTION*. In: *Geographical and Social Patterns of Cervical Cancer Incidence*. Cambridge: Blackwell Science, 1997, p.23-33.

Além da influência da condição sócio-econômica e do comportamento sexual, outro fator desponta como sendo um dos principais, senão o principal, na variação da incidência de câncer de colo uterino: a infecção pelo papilomavírus humano (HPV).

É bem estabelecido que o HPV possui um papel central na etiologia das neoplasias cervicais. Estudos utilizando tecnologia de reação em cadeia de polimerase (PCR) têm demonstrado que mais de 95% dos casos de câncer cervical invasivo apresentam marcadores para HPV. Esses marcadores, na grande maioria das vezes, são HPV DNA (>95%) (Bosch; De SanJosé, Castellsagué *et al.*, 1995, 87:796-802).

O Estudo Biológico Internacional em Câncer Cervical, desenvolvido pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC's), mostra que a distribuição do HPV não é geograficamente uniforme.

Sendo assim, o estudo infere que a variabilidade geográfica dos tipos de HPV, com suas características mais e menos oncogênicas, seria um contribuinte para a variação epidemiológica do câncer de colo uterino. Entretanto, os estudos nesta área, por razões estratégicas e econômicas, são achados raros na literatura (Bosch; De SanJosé; Castellsagué *et al.*, 1995, 87: 796-802).

◆ PROGRAMAS DE *SCREENING*

Uma das principais características do câncer de colo uterino é ser uma doença potencialmente previsível.

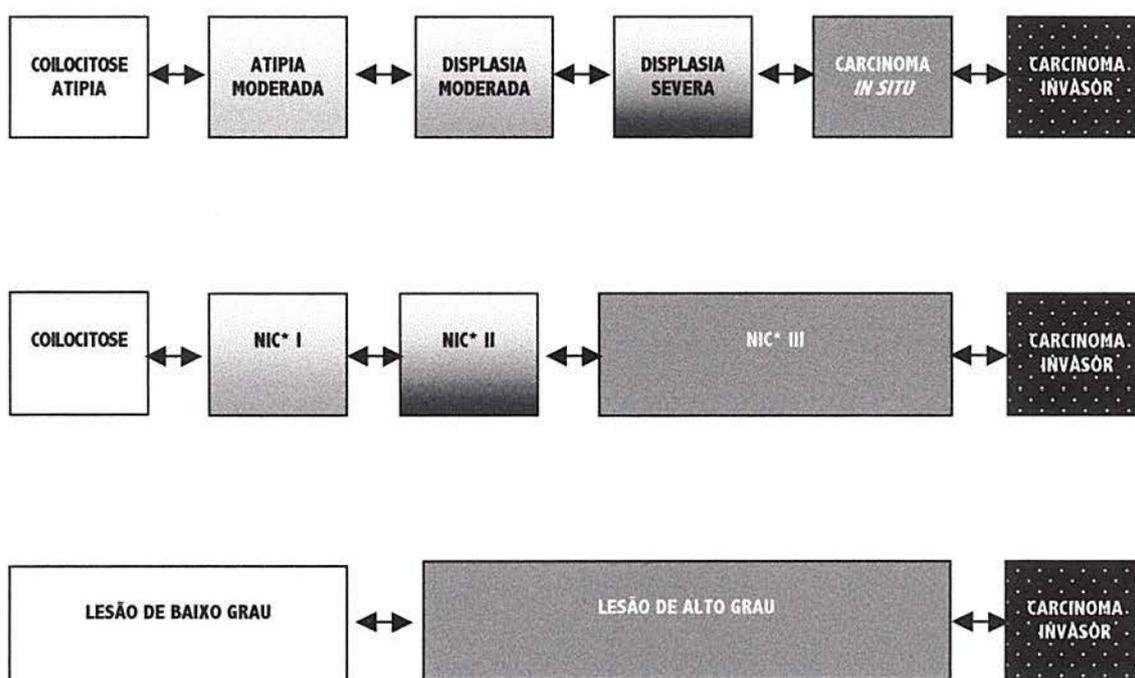
É reconhecido que o câncer de colo uterino passa por diferentes estágios, em forma de lesões precursoras, até que assuma a sua forma invasora e letal.

Broders (1932), foi provavelmente o primeiro a reconhecer que o carcinoma *in situ* é um precursor da doença na sua forma invasiva, sendo que, posteriormente, a existência de displasias, como lesões precursoras do próprio carcinoma *in situ*, foram identificadas (Ferency e Winkler, 1989, p.184-191).

Desde então, uma série de definições têm sido utilizadas para identificar as alterações no colo uterino, sendo chamadas de pré-malignas ou pré-invasivas.

FIGURA 1

**EVOLUÇÃO DAS DIFERENTES TERMINOLOGIAS DAS LESÕES
PRECURSORAS DE CÂNCER DE COLO UTERINO**



FONTE: *THE EPIDEMIOLOGICAL BASIS FOR EVALUATING SCREENING POLICIES. New developments in cervical cancer screening and prevention. Cambridge: Blackwell Science, 1997, p. 51-69.*

NOTA: NIC*: Neoplasia Intraepitelial Cervical.

Frente a este fato, de o câncer de colo uterino apresentar-se primeiramente como lesões pré-malignas, pode-se pressupor que a sua prevenção e/ou diagnóstico precoce seja factível.

Papanicolau e Traut (1943), foram os primeiros a evidenciar que a doença poderia ser diagnosticada prematuramente, ou mesmo detectada em seus estágios pré-malignos, através da citologia esfoliativa.

A partir dos anos 40, passou-se a aceitar que a citologia poderia identificar lesões precursoras do câncer cervical e, sem nenhuma avaliação formal da sua eficácia em ensaios clínicos, passou-se a utilizá-la. Como resultado, a avaliação deste método e do próprio *screening* em si, só foi realizada posteriormente em estudos de observação em que foi comprovada sua efetividade em reduzir a incidência de câncer invasivo e a mortalidade decorrente (Parkin, 1997, p.51-69).

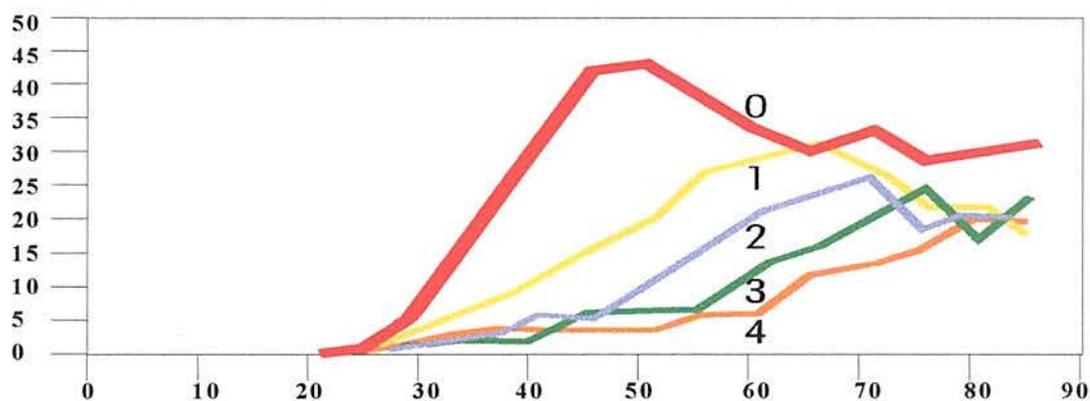
Análises desta modalidade de *screening* (citopatológico) foram realizadas em diversas partes do mundo, sendo que Gustafsson *et al.* (1996) avaliaram, em 17 países, a mudança na incidência de câncer de colo uterino após a instituição do *screening*. Para 11 destes, houve uma redução de mais de 25% na incidência de câncer de colo uterino. Nas regiões onde não se desenvolveu modalidades de *screening* não houve redução do número de casos durante o período analisado.

Os Gráficos 2 a 6, a seguir, mostram a incidência de casos de câncer de colo uterino antes e depois da instituição de um programa de *screening*. Em todos eles pode-se comprovar uma redução significativa na incidência, entretanto, em Bombaim, na Índia, onde não se instituiu o programa de *screening*, não foi encontrada tal redução (Gustafsson; Poter; Zack *et al.*, 1996).

GRÁFICO 2

INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO UTERINO ANTES E EM DIFERENTES PERÍODOS APÓS A INSTITUIÇÃO DE PROGRAMA DE *SCREENING* NA FINLÂNDIA

(por 100.000 mulheres)



IDADE

1962-70 (0)
 1971-76 (1)
 1977-81 (2)
 1982-86 (3)
 1988-93 (4)

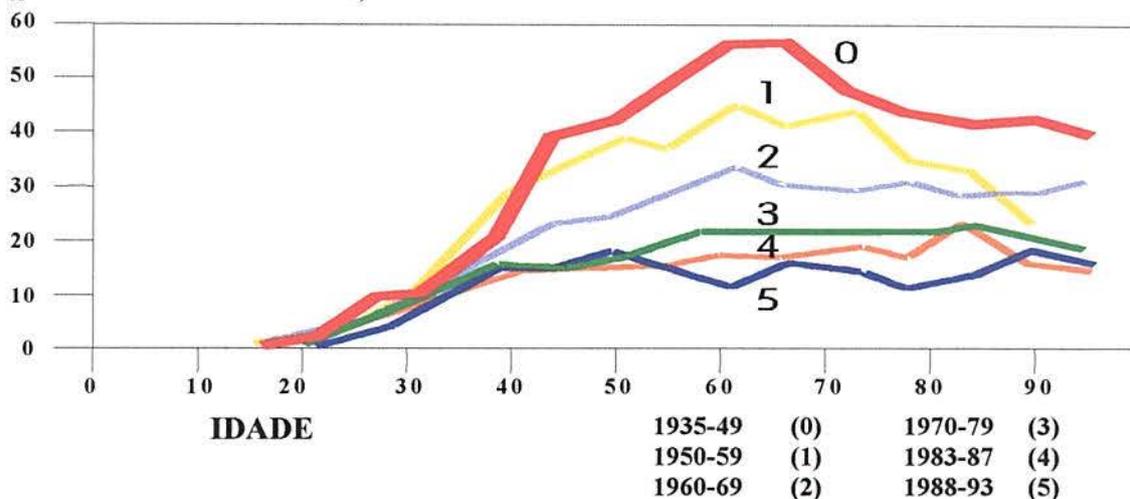
FONTE: GUSTAFSSON *et al.*, 1996.

NOTA: A linha 0 (zero) refere-se a incidência de câncer de colo uterino antes da instituição do Programa de *Screening*.

GRÁFICO 3

INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO UTERINO ANTES E EM DIFERENTES PERÍODOS APÓS A INSTITUIÇÃO DE PROGRAMA DE *SCREENING* EM CONNECTICUT

(por 100.000 mulheres)

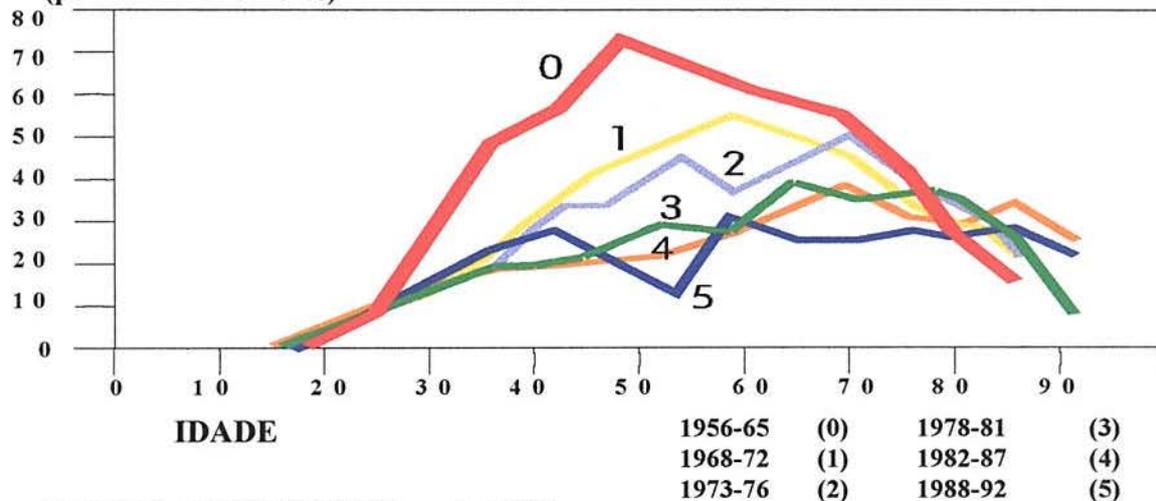
FONTE: GUSTAFSSON *et al.*, 1996.

NOTA: A linha 0 (zero) refere-se a incidência de câncer de colo uterino antes da instituição do Programa de *Screening*.

GRÁFICO 4

INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO UTERINO ANTES E EM DIFERENTES PERÍODOS APÓS A INSTITUIÇÃO DE PROGRAMA DE *SCREENING* NA ESLOVÊNIA

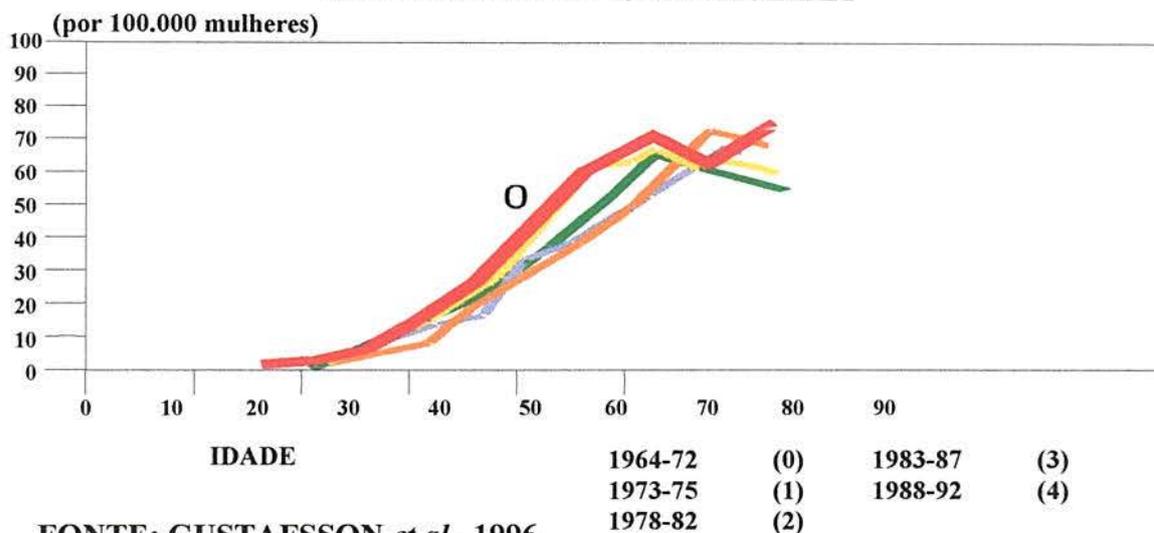
(por 100.000 mulheres)

FONTE: GUSTAFSSON *et al.*, 1996.

NOTA: A linha 0 (zero) refere-se a incidência de câncer de colo uterino antes da instituição do Programa de *Screening*.

GRÁFICO 5

INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO UTERINO ANTES E EM DIFERENTES PERÍODOS APÓS A INSTITUIÇÃO DE PROGRAMA DE *SCREENING* EM BOMBAIM / ÍNDIA

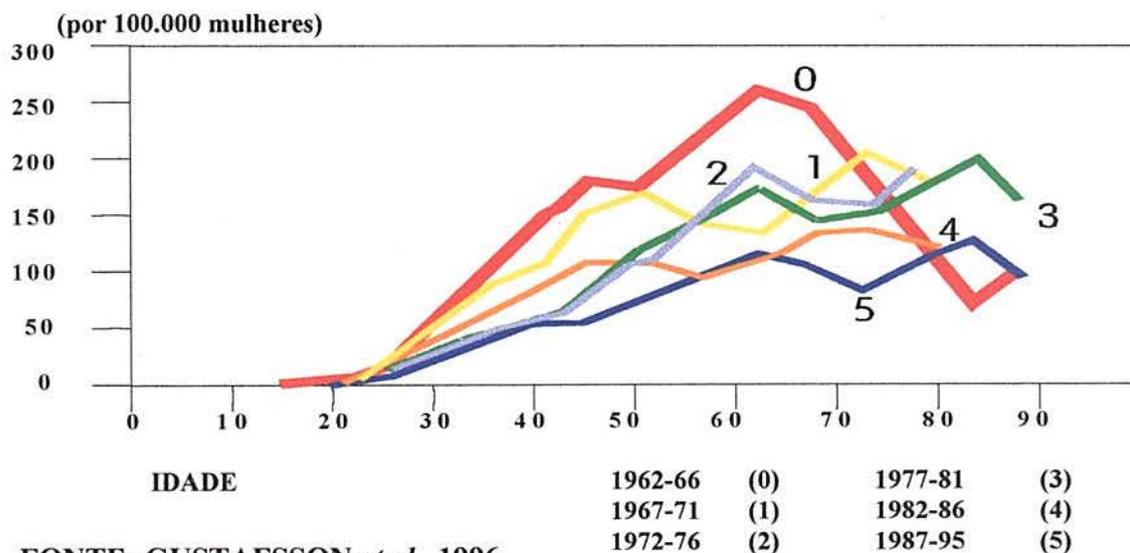


FONTE: GUSTAFSSON *et al.*, 1996.

NOTA: A linha 0 (zero) refere-se a incidência de câncer de colo uterino antes da instituição do Programa de *Screening*.

GRÁFICO 6

INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO UTERINO ANTES E EM DIFERENTES PERÍODOS APÓS A INSTITUIÇÃO DE PROGRAMA DE *SCREENING* EM CALI / COLÔMBIA



FONTE: GUSTAFSSON *et al.*, 1996.

NOTA: A linha 0 (zero) refere-se a incidência de câncer de colo uterino antes da instituição do Programa de *Screening*.

◆ PROGRAMAS DE *SCREENING* EM PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO

Os programas de *screening* para câncer de colo uterino objetivam, como meta final, diminuir a mortalidade por esta doença.

Em países desenvolvidos este objetivo tem sido atingido satisfatoriamente. Entretanto, em países em desenvolvimento os resultados não o são (Sierra; Parkin; Barrentes *et al.*, 1988).

Na Costa Rica, desde 1970, o *screening* citopatológico tem sido oferecido ao público que se submete a avaliação obstétrica e ginecológica. Apesar de haver uma discreta redução na mortalidade em mulheres abaixo de 55 anos de idade, não houve redução significativa, nas duas últimas décadas, na população em geral (Sierra; Parkin; Barrentes *et al.*, 1988).

Em Cuba, os programas de *screening* para câncer de colo uterino iniciaram em 1967, mas, durante as três últimas décadas os números de incidência e mortalidade não se alteraram. A incidência ajustada por idade apresentou-se como 16,1:100.000 (1968-72); 17,1:100.000 (1973-77) e 20:100.000 (1986) (*Cuban Inform to WHO Working Group on National*

Programs. Report presented in Banff, Canada, 1993. Havana: National Institute of Oncology and Radiobiology).

O Instituto de Pesquisa Médica Nacional da África do Sul, organizou um programa de *screening* objetivando alcançar o índice anual de 90.000 exames citopatológicos de colo uterino para a população de Soweto. Como resultado final, foram realizados, entre 1980-84, somente 20.000 a 32.500 exames/ano, sem que houvesse um declínio significativo no número de cânceres de colo uterino (Leiman, 1987, 2:61-68). Entretanto, alguns países em desenvolvimento conseguiram reduzir a mortalidade por câncer cervical.

Porto Rico estabeleceu seu programa de *screening* nos anos 60, cobrindo todas as áreas, urbanas e rurais, do país. A incidência anual, ajustada pela idade, de câncer de colo uterino declinou nas três últimas décadas – diminuindo de 38:100.000, durante os anos 1950-54, para 19,9:100.000, em 1990. Neste mesmo período, a mortalidade variou de 19,1:100.000 para 5,2:100.000 (Zapata; Hernandez: Castellanos *et al.*,1992).

Sankaranarayanan e Pisani (1997, p.70-83), afirmam que, de uma maneira geral, a maioria dos insucessos dos programas de *screening* em países em

desenvolvimento deve-se ao pouco volume de pacientes, à sua organização deste por instituições ou laboratórios comerciais (com pouco controle de qualidade), aos esforços isolados e oportunistas dos programas e, principalmente, a falta de recursos. Cabe a este último fator — falta de recursos —, uma análise em especial.

Como foi demonstrado nas tabelas anteriores, de incidência, os maiores números de casos de câncer de colo uterino estão justamente nos locais onde a riqueza é mais escassa, ou seja, em países em desenvolvimento. Na leitura da Tabela 2, demonstrativa de incidência nas regiões do Brasil, novamente os casos relatados concentram-se nas regiões menos favorecidas, evidenciando o baixo nível sócio-econômico como fator de risco para o desenvolvimento de câncer de colo uterino, ensejando, também, que os programas de *screening* não sejam eficientemente empregados.

◆ **PROGRAMAS DE *SCREENING* NO BRASIL**

Um programa de *screening* racional somente é possível com um sistema de registro adequado.

No Brasil, a confiabilidade nos números de morbidade e mortalidade variam de região para região, sendo, na maioria das vezes, subestimados. Tais fatores afetam diretamente qualquer análise que venha a ser feita com esses dados.

Alguns números sobre incidência de câncer de colo uterino no Brasil são demonstrados na Tabela 4, que aponta a distribuição da doença de acordo com a idade (1976-80) e a distribuição em carcinoma *in situ* ou carcinoma invasor (1976-80).

TABELA 4

**DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE COLO UTERINO *IN SITU*
E INVASIVO, POR IDADE, NO BRASIL — 1976-80**

<i>IDADE</i>	<i>CARCINOMA IN SITU</i>		<i>CARCINOMA INVASIVO</i>		<i>TOTAL</i>	
	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>
15 - 19	28	58,3	20	41,7	48	100,00
20 - 24	313	61,7	194	38,3	504	100,00
25 - 29	1.025	56,1	802	43,9	1.827	100,00
30 - 34	1.531	46,9	1.734	53,1	3.265	100,00
35 - 39	1.737	36,8	2.977	63,2	4.714	100,00
40 - 44	1.634	30,5	3.728	69,5	5.362	100,00
45 - 49	1.400	25,7	4.037	74,3	5.437	100,00
50 - 54	809	17,7	3.156	82,3	4.565	100,00
55 - 59	482	14,0	2.955	86,0	3.437	100,00
60 - 64	298	11,2	2.369	88,8	2.667	100,00
TOTAL	9.257	29,1	22.572	70,9	31.829	100,00

FONTES: BRUMINI, R. (ed.). **Câncer no Brasil: Dados Histopatológicos**. *Cancer in Brazil: Histopathologic Data 1976-1980*. Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, Campanha Nacional de Combate ao Câncer, 1982, p.480.

A incidência de câncer de colo uterino estimada nas diferentes regiões do Brasil é novamente demonstrada na Tabela 5.

TABELA 5

NÚMERO DE CASOS NOVOS E TAXAS DE INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO UTERINO NAS REGIÕES DO BRASIL, ESTIMADAS PARA 1997

<i>REGIÕES</i>	<i>INCIDÊNCIA POR 100.000 MULHERES</i>	<i>NÚMERO DE CASOS NOVOS</i>
Sudeste (2)	14,8	4.720
Sul (2)	27,7	3.090
Centro-Oeste (1)	42,8	2.010
Nordeste (2)	45,2	8.030
Norte (1)	54	2.650

FONTE: ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER NO BRASIL EM 1997. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, Coordenação de Câncer/Pro-Onco, 1997.

(1) O câncer de colo uterino ocupa o primeiro lugar entre os cânceres que acometem as mulheres. (2) O câncer de colo uterino ocupa o segundo lugar entre os cânceres que acometem as mulheres.

Na Cidade de Porto Alegre, a incidência de câncer de colo uterino reflete os números apresentados pelo Rio Grande do Sul, conforme se vê na Tabela 6.

TABELA 6

**INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO UTERINO EM PORTO ALEGRE,
RIO GRANDE DO SUL — 1979-82 E 1990**

<i>PERÍODO</i>	<i>INCIDÊNCIA (por 100.000 mulheres)</i>
1979 - 1982	23,7
1990	23,8

FONTE: BRASIL, Ministério da Saúde, INCA/Pro-Onco Câncer no Brasil: **Dados dos Registros de Base Populacional**. Rio de Janeiro, 1992, p.35.

Em 1986, de todas as mortes ocorridas no Brasil, o câncer era apontado como a segunda maior causa. Nesse ano, 73.897 pessoas morreram de algum tipo de câncer (Gadelha, 1992, 63 (1): 38-46).

Dados de mortalidade, por câncer de colo uterino, da Cidade de Porto Alegre e do Estado do Rio Grande do Sul são demonstrados na Tabela 7.

TABELA 7

**TAXAS DE MORTALIDADE, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, DA
CIDADE DE PORTO ALEGRE E ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL —
1970-80, 1980-90 E 1991-92**

<i>PERÍODO</i>	<i>MORTALIDADE EM PORTO ALEGRE (por 100.000 mulheres)</i>	<i>MORTALIDADE NO RIO GRANDE DO SUL (por 100.000 mulheres)</i>
1970	4,95	2,18
1980	7,23	4,41
1990	6,30	5,22
1991	5,64	5,82
1992	7,78	5,85

FONTE: BRASIL, Ministério da Saúde, INCA/Pro-Onco Câncer no Brasil: **Dados dos Registros de Base Populacional**. Rio de Janeiro, 1992, p.35.

Os dados aqui apresentados reforçam a importância de se avaliar o câncer de colo uterino como um problema de saúde pública. A sua prevenção, através da detecção e tratamento precoces, possivelmente teria grande impacto na morbidade, na mortalidade e, até mesmo, no custo-benefício do manejo do paciente.

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que todas as mulheres acima de 25 anos de idade, sexualmente ativas, devem realizar exame

citopatológico de colo uterino, e repeti-lo, a cada três anos, depois de dois exames anuais negativos consecutivos.

Alguns pesquisadores acreditam que, devido a alta prevalência de doenças sexualmente transmissíveis no início das relações sexuais em idade precoce, e a baixa classe sócio-econômica da população brasileira, mulheres a partir dos 15 anos, com vida sexual ativa, deveriam ser submetidas a programas de prevenção. Entretanto, é necessária uma cuidadosa avaliação desta proposição em relação ao seu custo-benefício. Mesmo que existam recomendações federais, a viabilidade destes programas de prevenção varia enormemente nas diversas regiões do País. Cada Estado coordena suas próprias ações em saúde pública, mas as várias diferenças regionais, incluindo as financeiras e as administrativas, acabam por criar obstáculos importantes para o desenvolvimento de programas adequados (*3RD International Congress on Lower Genital Tract Infections and Neoplasia, 1997, França*).

No Estado do Rio Grande do Sul, a Secretaria Estadual da Saúde é a responsável pelo programa de rastreamento para câncer de colo uterino. Porém, não possui controle sobre o número significativo de exames

realizados em hospitais e clínicas privadas, os quais podem seguir um modelo diferente de *screening*. Além disso, mesmo que as recomendações estaduais existam, o exame citopatológico não é coletado de forma regular.

Em 1993, foram realizados 146.308 exames. A anormalidade mais freqüentemente encontrada foi neoplasia intra-epitelial cervical grau I - NIC I (29% dos exames anormais), seguida por neoplasia intra-epitelial cervical grau II - NIC II (17%); neoplasia intra-epitelial cervical grau III - NIC III (17%); carcinoma epidermóide (7%) e adenocarcinoma (2%), conforme os dados da Secretaria Estadual da Saúde, incluindo mulheres de todas as idades.

1 JUSTIFICATIVA

1 JUSTIFICATIVA

O câncer cervical é uma patologia potencialmente prevenível. Além disso, é um dos poucos tipos de câncer no qual já se estabeleceu que o rastreamento combinado com o tratamento, reduz, de modo significativo, a incidência da doença e a mortalidade. Entretanto, programas de rastreamento, semelhantes aos praticados em países desenvolvidos, não ocorrem na maioria dos países em desenvolvimento, onde este tipo de câncer é um grande problema de saúde pública. Em muitos desses países, há limitação de recursos financeiros e humanos, além de não haver disponibilidade de locais para tratamento efetivo dos estágios precoces desta doença.

Em Porto Alegre, apesar da disponibilidade de tais recursos, existe uma alta taxa de morbi-mortalidade pela doença, sugerindo falhas na implementação dos programas de rastreamento e na utilização adequada de

recursos disponíveis. Ou seja, não há prevenção e detecção precoces adequadas (contribuindo para a onerar o sistema, que fica sobrecarregado com prevenção em nível terciário), onde os benefícios para a população são menores quando comparados aos custos elevados que são gerados para o Sistema.

O presente estudo avaliará a contribuição da inspeção cervical para diagnóstico de câncer de colo uterino. Este método sempre esteve presente no rastreamento do câncer cervical, porém, sua importância para o diagnóstico independentemente do exame citopatológico é escassa.

Espera-se que com este estudo se possa comprovar a utilidade, ou não, da inspeção cervical para o rastreamento das populações de risco, as quais não têm acesso a citologia — o que não é raro — em muitas regiões do Brasil e em outros países em desenvolvimento.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

Este estudo se propõe a avaliar a contribuição da inspeção cervical como estratégia de diagnóstico de lesões pré-malignas e malignas de câncer de colo uterino, comparando-a ao exame citopatológico e demais modalidades de *screening*.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Seleção do Centro de *Screening*

O presente trabalho foi desenvolvido no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (AGO-HCPA), Hospital-Escola da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), escolhido pelas suas características de infra-estrutura e de pessoal adequados para que o estudo alcançasse seus objetivos. Além disso, o local do *screening*, por tratar-se de um serviço público, recebe uma amostra da população geral de Porto Alegre, de média e baixa renda, à qual este estudo é destinado.

3.2 Recrutamento dos Participantes

Foram avaliadas mulheres que procuraram espontaneamente o AGO-HCPA para revisão ginecológica, isto é, que não apresentavam nenhuma queixa. Tais mulheres foram convidadas pelos integrantes do ambulatório para participarem do estudo.

O esclarecimento era feito verbalmente e através de documento entregue para a paciente que, caso concordasse, assinaria um termo de consentimento.

As pacientes foram informadas, também, sobre as medidas preventivas para detecção e prevenção do câncer de colo uterino, bem como sobre os seus fatores de risco.

3.3 Critérios de Elegibilidade

As mulheres que seriam submetidas ao *screening* deveriam ter idade entre 24 e 70 anos, ser sexualmente ativas e não ter infecção presente que alterasse o resultado do exame citopatológico de colo uterino, e que concordassem em participar do programa de *screening* através de consentimento por escrito. Caso a paciente apresentasse infecção ativa, esta era tratada. Após o término do tratamento, a paciente retornava para ser submetida ao *screening*.

É importante salientar o caráter de procura espontânea no Ambulatório. Pacientes encaminhadas por Postos de Saúde ou por outro setor do Hospital, por doenças sexualmente transmissíveis, lesões de colo uterino ou outras queixas ginecológicas eram excluídas do estudo, pois não

caracterizariam a população-alvo de um programa de *screening*, ou seja, pacientes assintomáticas.

3.4 Desenho do Estudo

Trata-se de um delineamento para estudo de coorte, com análise transversal dos resultados, isto é, os dados apresentados referem-se a avaliação inicial das pacientes e não ao seu seguimento.

As pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade, foram aleatoriamente divididas em dois grupos de *screening* para detecção de câncer de colo uterino.

3.4.1 Grupo 1

Numa primeira consulta, a paciente era submetida a inspeção de colo uterino, a olho nu, após a aplicação de ácido acético e lugol, além de responder ao questionário sobre os fatores de risco para câncer de colo uterino.

Na segunda consulta, cerca de 15 a 30 dias após — tempo estandardizado para uma nova avaliação —, procedia-se, nessa paciente, a coleta de exame citopatológico de colo uterino (CP), sendo que o pesquisador não tinha conhecimento do resultado da inspeção realizada na primeira consulta.

3.4.2 Grupo 2

Numa primeira consulta, a paciente era submetida a coleta de exame citopatológico de colo uterino, além de responder ao questionário sobre os fatores de risco para câncer de colo uterino.

Na segunda consulta, cerca de um mês após — tempo suficiente para que o colo uterino estivesse livre das alterações da coleta do exame citopatológico —, realizava-se a inspeção do colo uterino, a olho nu, com ácido acético e lugol, sendo o pesquisador cegado para o resultado do exame citopatológico de colo uterino obtido na consulta anterior.

Caso a paciente apresentasse resultados negativos na inspeção cervical e no exame citopatológico de colo uterino, era orientada a realizar um novo exame em um ano. Após esse período, caso fossem repetidos os resultados negativos, a

paciente realizará o segundo retorno em 3 anos e, se novamente os resultados forem negativos, o terceiro retorno deverá ser em 5 anos.

Nos casos em que o CP demonstrou infecção da paciente, realizava-se o tratamento adequado, com indicativo de retorno em 15-30 dias para ser submetida a nova coleta do exame.

Independentemente ao grupo que pertencessem, as pacientes que apresentassem alguma alteração na inspeção cervical ou no exame citopatológico de colo uterino, ou em ambos, eram submetidas a colposcopia. Caso o resultado da colposcopia mostrasse alguma alteração, seria, então, realizada biópsia para diagnóstico final.

Ao final, cada paciente foi submetida, no mínimo, a dois métodos de *screening* para câncer de colo uterino: inspeção cervical e exame citopatológico.

Para receberem o resultado do exame citopatológico de colo uterino, as pacientes do Grupo 1 costumeiramente apresentavam uma consulta a mais que as do Grupo 2.

Nas duas páginas seguintes apresentamos as Figuras 2 e 3 que tratam do assunto.

FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DE ACOMPANHAMENTO DO GRUPO 1

**INÍCIO DO SCREENING PELA INSPEÇÃO DO COLO UTERINO
COM ÁCIDO ACÉTICO E LUGOL**

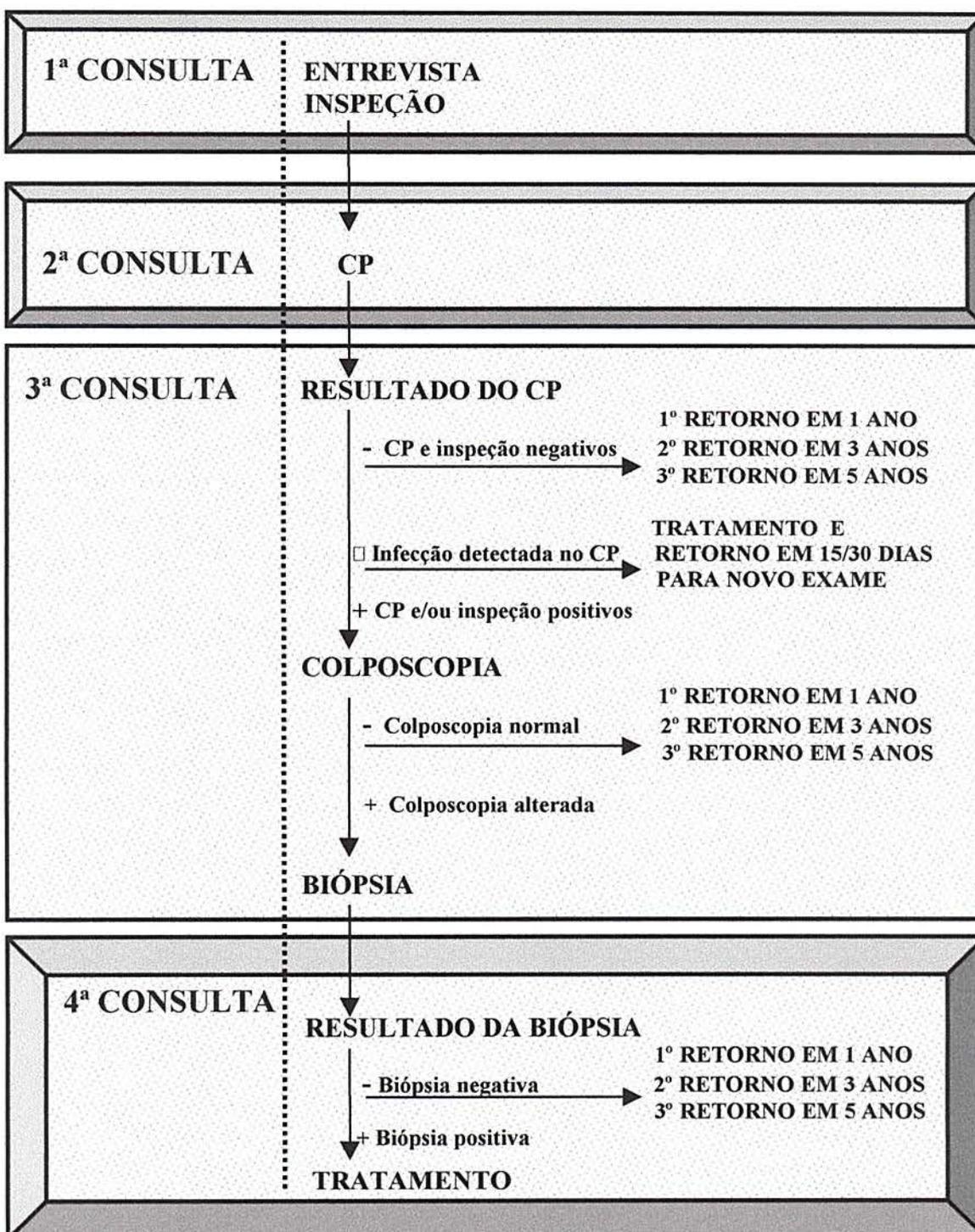


FIGURA 3 - FLUXOGRAMA DE ACOMPANHAMENTO DO GRUPO 2

INÍCIO DO SCREENING PELO EXAME CITOPATOLÓGICO DE COLO UTERINO

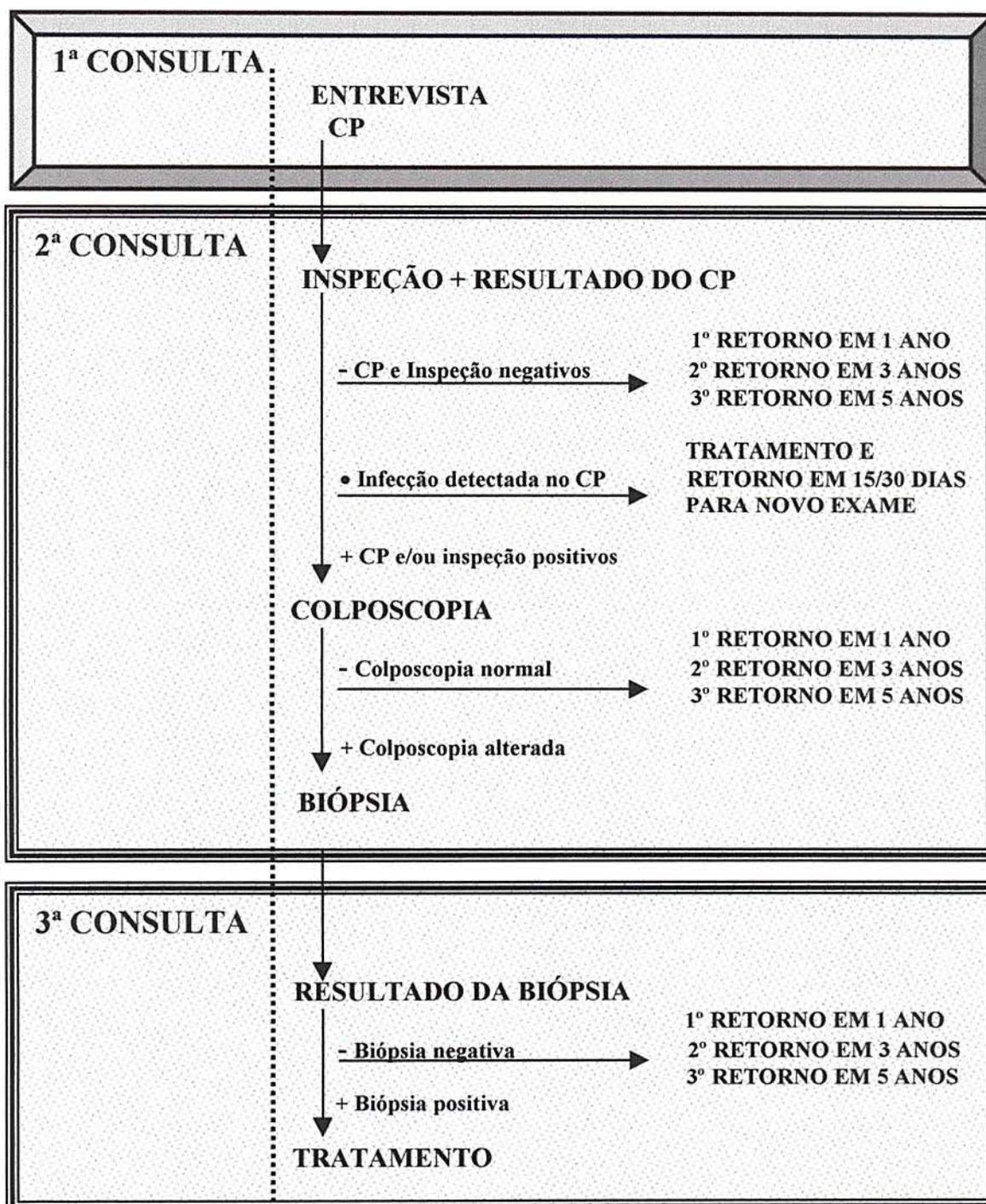
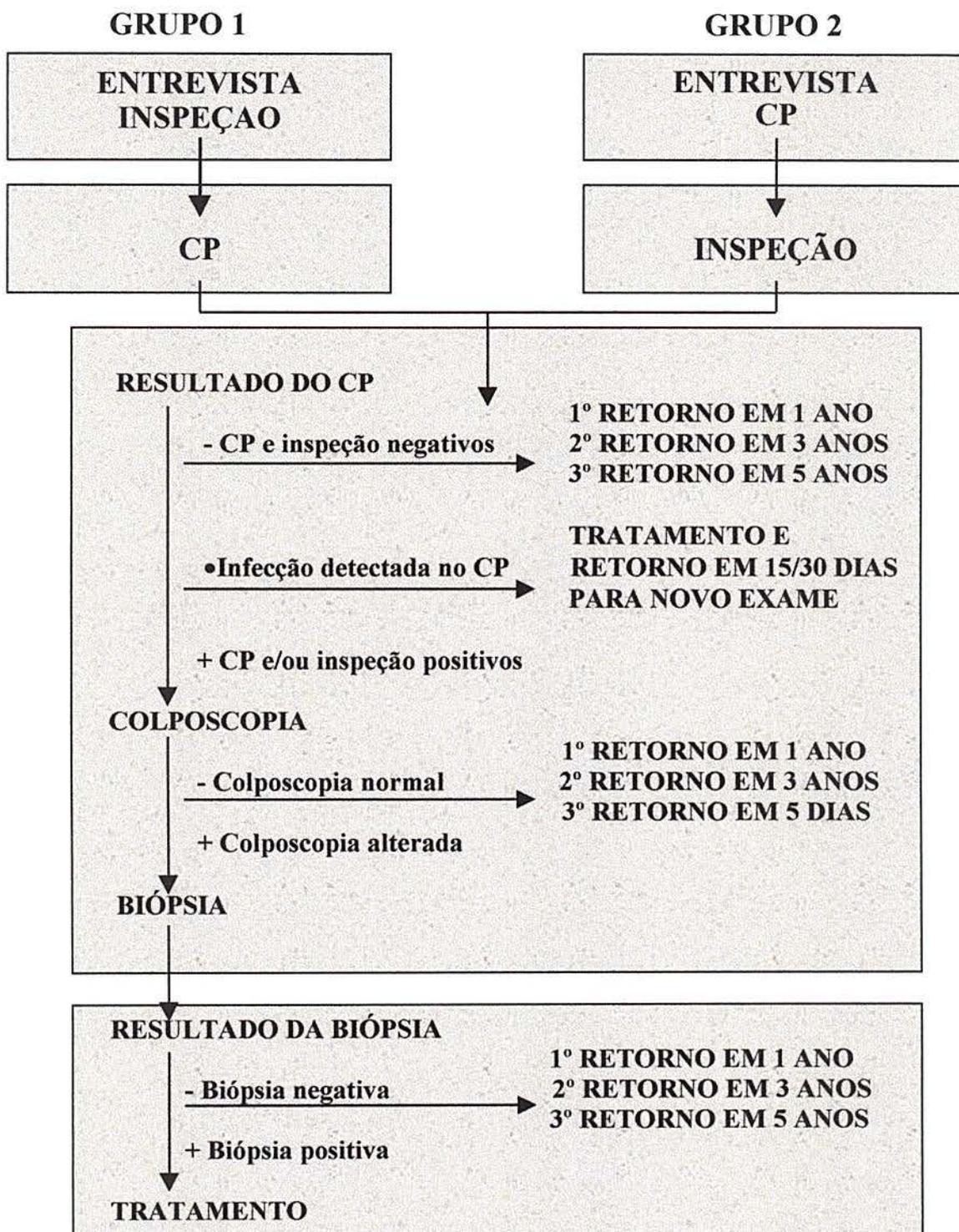


FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DE ACOMPANHAMENTO DOS GRUPOS 1 E 2

DESENHO GERAL DO ESTUDO



3.5 Coleta, Leitura e Interpretação do Exame Citopatológico

As entrevistas e o recolhimento dos termos de consentimento foram realizados por acadêmicos, do 11º semestre, da Faculdade de Medicina. Os exames citopatológicos de colo uterino foram colhidos por médicos do AGO-HCPA. Todos estavam sob orientação direta deste pesquisador.

O colo uterino era visualizado através da utilização de espéculo e iluminação adequada. Com uma espátula de Ayre colhia-se o material através de esfoliação, englobando a junção escamo-colunar e, quando esta não era visível, utilizava-se escova *cytobrush*. O material obtido era distendido em lâmina, previamente identificada, e fixado em álcool 95%, sendo enviado ao citologista para análise.

A leitura e a interpretação das lâminas foram realizadas pelo Laboratório de Citologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que possui profissionais qualificados para isso. A capacidade do laboratório, de analisar exames citopatológicos, é em torno de 45 amostras por dia, muito além da necessidade do presente estudo.

Os resultados dos exames colhidos foram apresentados de acordo com o Sistema Bethesda (1991), já descrito em capítulo anterior.

Neste estudo, resultados de CP indicados como NIC I (neoplasia intra-epitelial cervical grau I), NIC II, NIC III, carcinoma micro/macroinvasor ou infecção pelo HPV foram considerados como "positivos", já que compreendem lesões pré-malignas ou malignas. Resultados descritos como "negativos para células malignas" foram considerados como "negativos". Outros resultados, indicativos de infecção (por exemplo, *clue cells*) necessariamente indicavam tratamento e repetição do exame, não sendo este resultado considerado na pesquisa.

3.6 Coleta, Leitura e Interpretação da Inspeção com Ácido Acético e Lugol

A inspeção, a olho nu, do colo uterino foi realizada através da sua exposição por espéculo. Aplicava-se primeiramente ácido acético 3% e, após 1 minuto, visualizava-se o mesmo com a iluminação de uma lâmpada incandescente de 100 Watts. Qualquer ponto que apresentasse coloração esbranquiçada era considerado como inspeção com ácido acético "positiva", excetuando-se as áreas de ectopia.

Após o uso do ácido acético aplicava-se lugol, de modo a cobrir todo o colo uterino com sua coloração característica. As áreas que não fossem impregnadas pela substância eram consideradas "positivas", com exceção das áreas de ectopia. Estes exames foram realizados por médicos do AGO-HCPA sob orientação direta deste pesquisador.

O ácido acético possui afinidade com as proteínas do DNA, com as quais reage produzindo um leve clareamento da mucosa sobre a qual é aplicado. Sendo assim, a coloração mais clara que a mucosa pré-maligna ou maligna possui, em comparação aos tecidos normais, é devida a maior quantidade de DNA pela constante duplicação celular (Rivoire; Da Rocha; Ramos *et al.*, 1993, p.257-283).

Já o lugol possui afinidade com o glicogênio armazenado nas células do epitélio do colo uterino. Como as células pré-malignas ou malignas possuem uma quantidade menor desta substância, os tecidos compostos por estas células ficam corados de maneira mais fraca ou até mesmo não ficam corados quando se aplica lugol (Rivoire; Da Rocha; Ramos *et al.*, 1993, p.257-283).

Sendo assim, considerava-se inspeção positiva o exame que apresentasse ácido acético positivo ou teste ao lugol com áreas que não se coravam, excetuando-se as áreas de ectopia.

3.7 Realização, Leitura e Interpretação da Colposcopia

Os exames colposcópicos foram realizados por uma médica contratada do AGO-HCPA, capacitada e treinada para tal tarefa, sob a supervisão direta deste pesquisador. Através de colposcópio, de 6 a 40 vezes de aumento, visualizava-se o colo uterino, exposto com espéculo e impregnado com ácido acético 3%.

As lesões encontradas recebiam a seguinte classificação do Comitê de Nomenclatura Colposcópica do 7º Congresso Mundial de Patologia Cervical Uterina e Colposcopia (Roma, 1991):

- ◆ (1) Colposcopia normal: epitélio escamoso original, epitélio colunar, zona de transformação normal;

- ◆ (2) Colposcopia anormal:
 - (2.1) Dentro da zona de transformação

(2.1.1) Epitélio aceto-branco

(2.1.2) Epitélio plano

(2.1.3) Epitélio micropapilar

(2.1.4) Pontilhado

(2.1.5) Mosaico

(2.1.6) Leucoplasia

(2.1.7) Zona iodo negativa

(2.1.8) Vasos atípicos

(2.2) Fora da Zona de transformação (ectocervix e vagina)

(2.2.1) Epitélio aceto-branco

(2.2.2) Epitélio plano

(2.2.3) Epitélio micropapilar

(2.2.4) Pontilhado

(2.2.5) Mosaico

(2.2.6) Leucoplasia

(2.2.7) Zona iodo negativa

(2.2.8) Vasos atípicos

◆ (3) Achados colposcópicos sugestivos de carcinoma invasor;

◆ (4) Achados colposc6picos insatisfat6rios:

(4.1) JEC n6o vis6vel

(4.2) Inflama76o intensa ou atrofia intensa

(4.3) Cervix n6o vis6vel.

3.8 Coleta, Leitura e Interpreta76o das Bi6psias

As bi6psias foram realizadas sob orienta76o colposc6pica na 6rea em que havia achados anormais ou sugestivos de carcinoma invasor. O procedimento foi feito na mesma consulta em que tais achados foram detectados. Retirava-se uma amostra de colo uterino atrav6s de bi6psia com Pin7a de Bali6u, sendo o material obtido enviado ao Laborat6rio de Patologia do HCPA em uma solu76o com formol.

3.9 M6todo de Tratamento

O tratamento foi realizado de acordo com a classifica76o das anormalidades pelo Sistema Bethesda, para todas as mulheres que apresentaram anormalidades na bi6psia obtida de colo uterino.

- ◆ Lesões de baixo grau (NIC I) - observação e novo exame citopatológico depois de três meses, com exceção das lesões exofíticas que deveriam ser removidas. Estas lesões foram removidas através da aplicação de ácido tricloracético 80% ou crioterapia.

- ◆ Lesões de alto grau (NIC II, NIC III) Carcinoma micro/macroinvasor - remoção da lesão com margens livres de acordo com seu tamanho e extensão. Para os casos de NIC II ou NIC III, procedia-se a conização do colo uterino. Em casos mais avançados, a indicação terapêutica dependia do grau de comprometimento e/ou estadiamento.

É importante salientar que cada caso foi avaliado em separado, de acordo com suas particularidades. Pacientes com NIC II, em que a colposcopia demonstrava uma lesão que não penetrava no canal, poderiam ser tratadas de maneira conservadora, com um acompanhamento mais intensivo.

3.10 Seguimento

As pacientes que não retornavam à consulta em 4 semanas, seja para a realização da inspeção cervical, para a coleta do CP ou para receber o

resultado de seus exames foram contatadas pelo Serviço Social do HCPA. A paciente que apresentasse um intervalo maior que quatro semanas entre uma consulta e outra era informada e convidada a retornar ao AGO-HCPA.

3.11 Desenvolvimento da Pesquisa

As atividades foram desenvolvidas da seguinte forma:

- ◆ Estudo Piloto – Treinamento dos pesquisadores através de estudo-piloto em 40 pacientes

Foram realizados seminários entre os integrantes da pesquisa para que houvesse conhecimento total da sistemática empregada, da nomenclatura utilizada e dos procedimentos a serem realizados. A coleta do CP foi padronizada eficazmente através do treinamento teórico-prático, dado que o procedimento é de relativa simplicidade.

A interpretação da inspeção cervical, um possível viés deste estudo, foi padronizada, também, através de treinamento teórico-prático, além de ser

simplificada (qualquer alteração era considerada positiva) para que não houvesse discordância entre os três pesquisadores responsáveis por esta tarefa.

Quanto à colposcopia, a médica responsável já utilizava a classificação empregada (do Comitê de Nomenclatura Colposcópica do 7º Congresso Mundial de Patologia Cervical Uterina e Colposcopia), mesmo assim, recebendo treinamento e avaliação deste pesquisador.

◆ Coleta de Dados

Após o treinamento, a realização do projeto-piloto, a identificação das falhas da pesquisa e a resolução das imperfeições, procedeu-se a coleta de dados definitiva. Com uma média de nove pacientes elegíveis para o estudo avaliadas por semana, em três meses chegou-se ao número de 100 pacientes.

◆ Análise dos Dados

As informações foram armazenadas em Banco de Dados do programa EPI INFO, versão 6.04.

Os dados coletados foram submetidos à análise através do *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS).

Foi realizada a análise descritiva com apresentação de gráficos e tabelas, e análise de sensibilidade, especificidade e valores preditivos da inspeção em relação aos outros métodos componentes do *screening*, como citopatologia, colposcopia e biópsia.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Cento e onze mulheres foram selecionadas para este estudo. Destas, 11 tiveram seu acompanhamento interrompido, por não retornarem para proceder aos exames de *screening* de câncer de colo uterino, apesar de contatadas através de telegramas, que as convidava a comparecer ao Ambulatório. Destas, oito pertenciam ao grupo que realizava inspeção do colo uterino na primeira consulta e três pertenciam ao grupo que iniciava o estudo realizando exame citopatológico.

Sendo assim, 100 mulheres foram avaliadas pela sistemática completa deste trabalho (inspeção, citopatológico e, se necessário, colposcopia e biópsia).

4.1 Características da População Estudada

O grupo estudado era composto de mulheres com idade entre 24 e 70 anos, com uma média de idade de $40,9 \pm 12,3$ anos. Destas, 86% eram brancas, 8% negras e 6% de outra cor. A maioria (69%), apresentava-se

casada ou vivendo com companheiro fixo no momento da primeira consulta, sendo: 15%, solteiras e 16%, viúvas e separadas ou divorciadas.

Quanto à escolaridade, 1% das mulheres pesquisadas eram analfabetas; 48%, possuíam primeiro grau incompleto; 16%, primeiro grau completo; 10%, segundo grau incompleto; 17%, segundo grau completo e 8% possuíam nível universitário completo ou incompleto.

Grande parte das pacientes estudadas trabalhava com cuidados do lar (43%), sendo que o restante estava distribuído em: 30% de assalariadas, 13% de autônomas, 2% de empregadoras com até cinco empregados, 4% de aposentadas, 4% de estudantes e 4% de desempregadas.

As pacientes também foram avaliadas quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de colo uterino.

Sobre o início das relações sexuais, as pacientes, em média, referiram a idade de $19,5 \pm 5$ anos, apresentando uma idade mínima de 13 anos e uma idade máxima de 46 anos.

Cabe ressaltar, que a maioria das pacientes (54%) teve sua primeira relação sexual até os 18 anos. Quanto ao número de parceiros, obteve-se uma média de 2,6 parceiros em toda a vida sexual, tendo a maioria (56%) referido apenas um parceiro sexual e toda a sua vida.

Quando questionadas sobre o hábito de fumar, 28% referiram que atualmente estavam fumando; 7% fumaram no passado; e 65% nunca fumaram. Obteve-se uma média de $12,3 \pm 9,1$ cigarros/dia durante $17,8 \pm 9,9$ anos de exposição ativa ao fumo. Depreende-se, então, destes dados que o fumo é um cofator importante para as pessoas que desenvolvem câncer de colo uterino.

Sobre a história ginecológica/obstétrica das mulheres estudadas, referiu-se uma média de três gestações por mulher, com 1,7 partos vaginais, 0,5 cesarianas, 0,8 abortos espontâneos ou não.

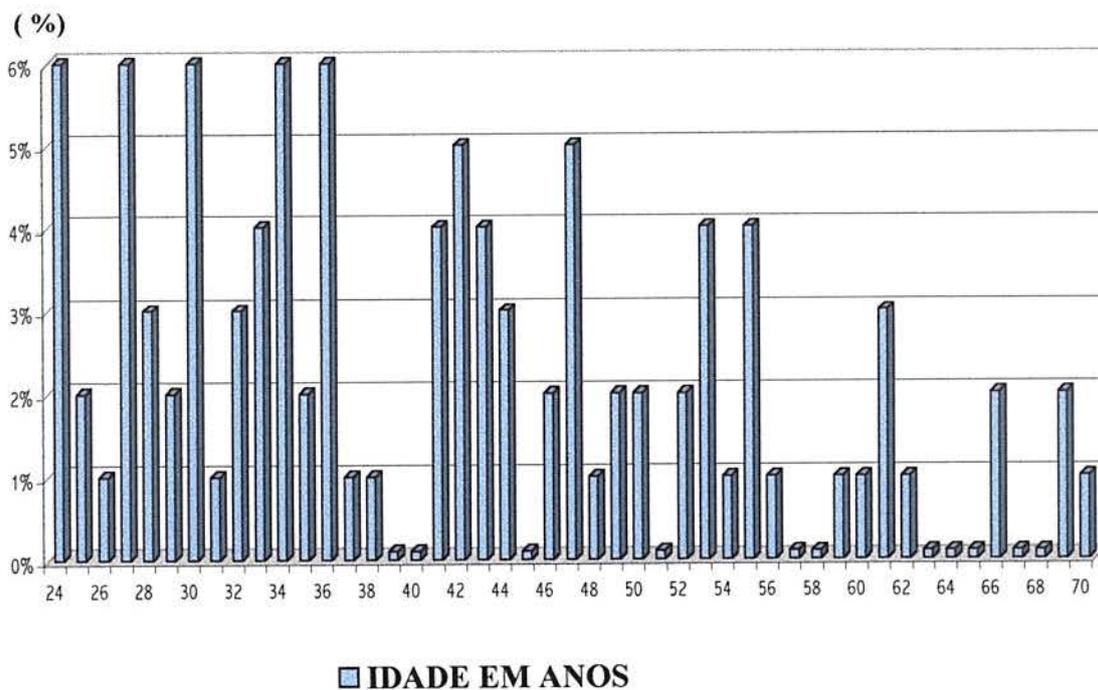
Os métodos contraceptivos mais utilizados foram: anticoncepcional oral, 47%; ligadura tubária, 18%; DIU, 3%; condom, 3%; combinação de anticoncepcional oral e condom, 3%. Um total de 19% relatou não utilizar nenhum método anticonceptivo.

Quando questionadas sobre a existência de história prévia de alguma doença sexualmente transmissível, 20% referiram que sim, 78% que não, e 2% não sabiam.

O Gráfico 7 a seguir ilustra a distribuição da população estudada.

GRÁFICO 7

DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM A IDADE



FONTE: Dados da Pesquisa.

Média - 40,9 ± 12,3 anos
 Mínimo - 24 anos
 Máximo - 70 anos
 Mediana - 41 anos

GRÁFICO 8

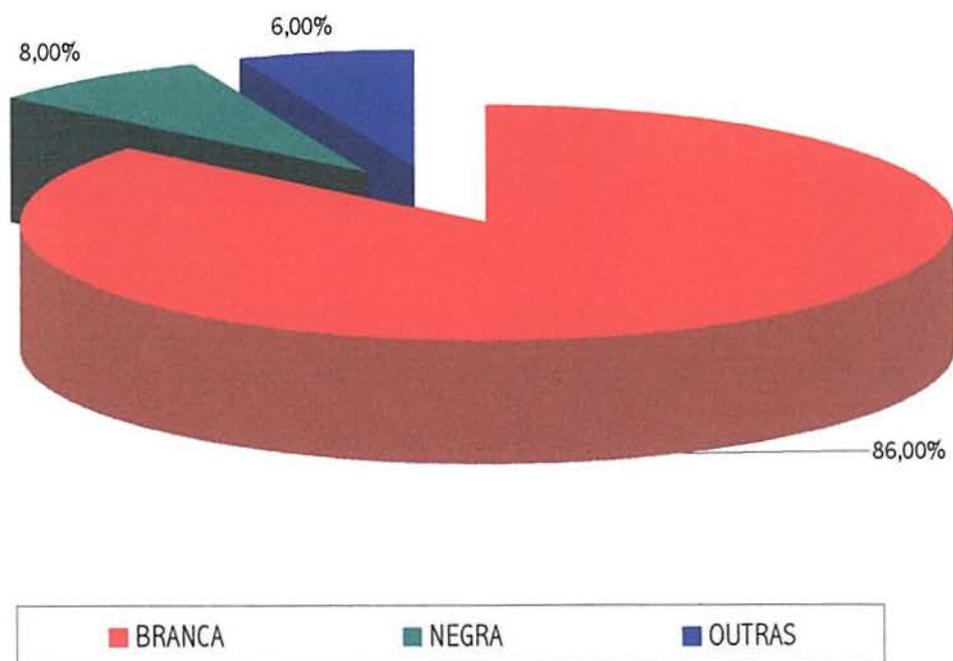
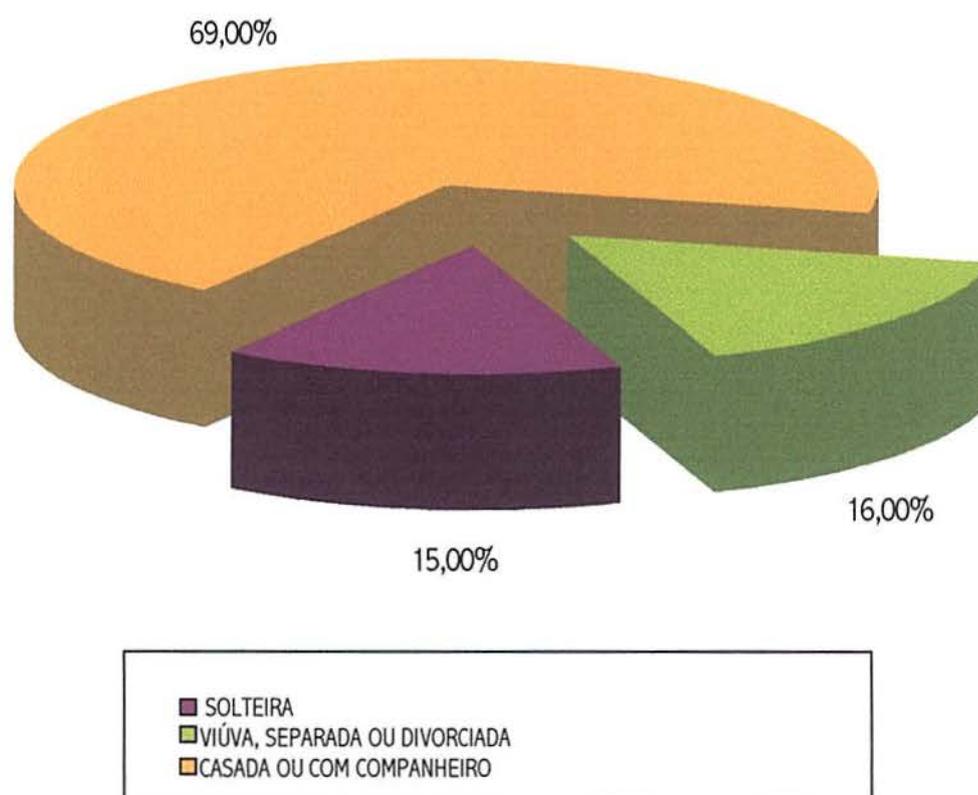
**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA
DE ACORDO COM A COR****FONTE: Dados da Pesquisa.**

GRÁFICO 9

DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM O ESTADO CIVIL

FONTE: Dados da Pesquisa.

GRÁFICO 10

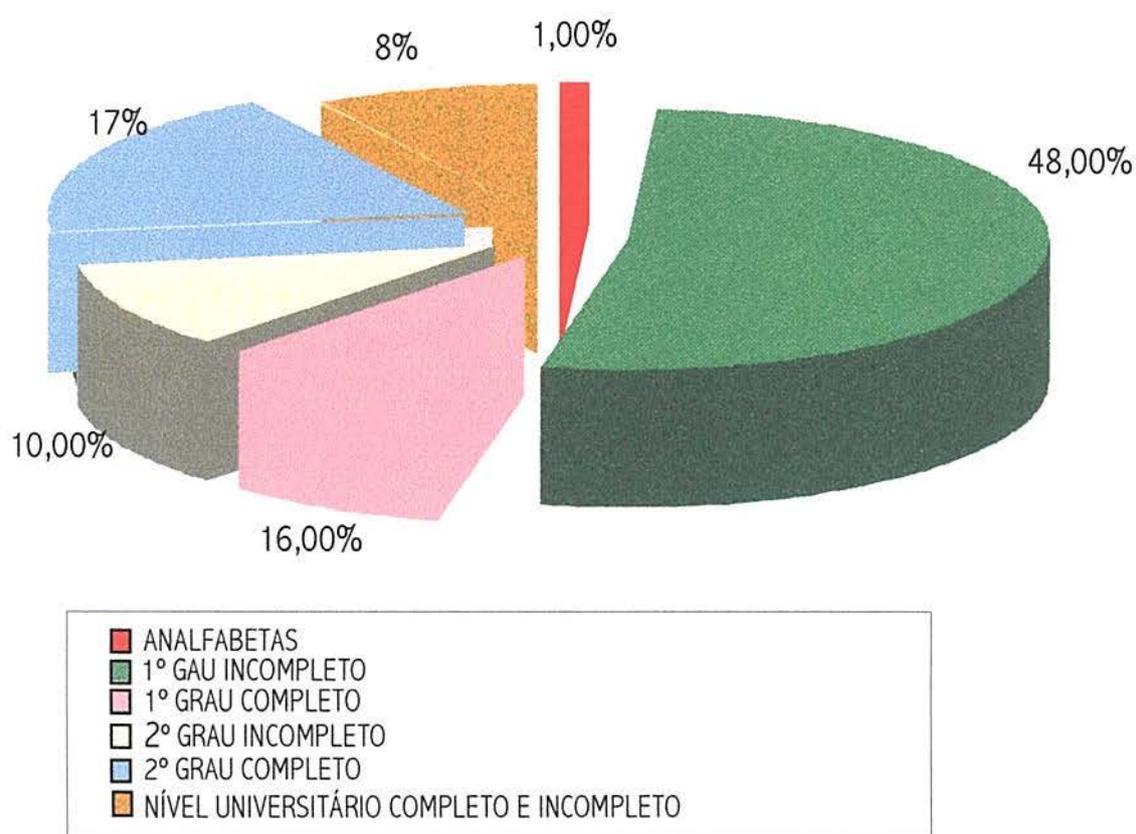
DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM O GRAU DE ESCOLARIDADE**FONTE: Dados da Pesquisa.**

GRÁFICO 11

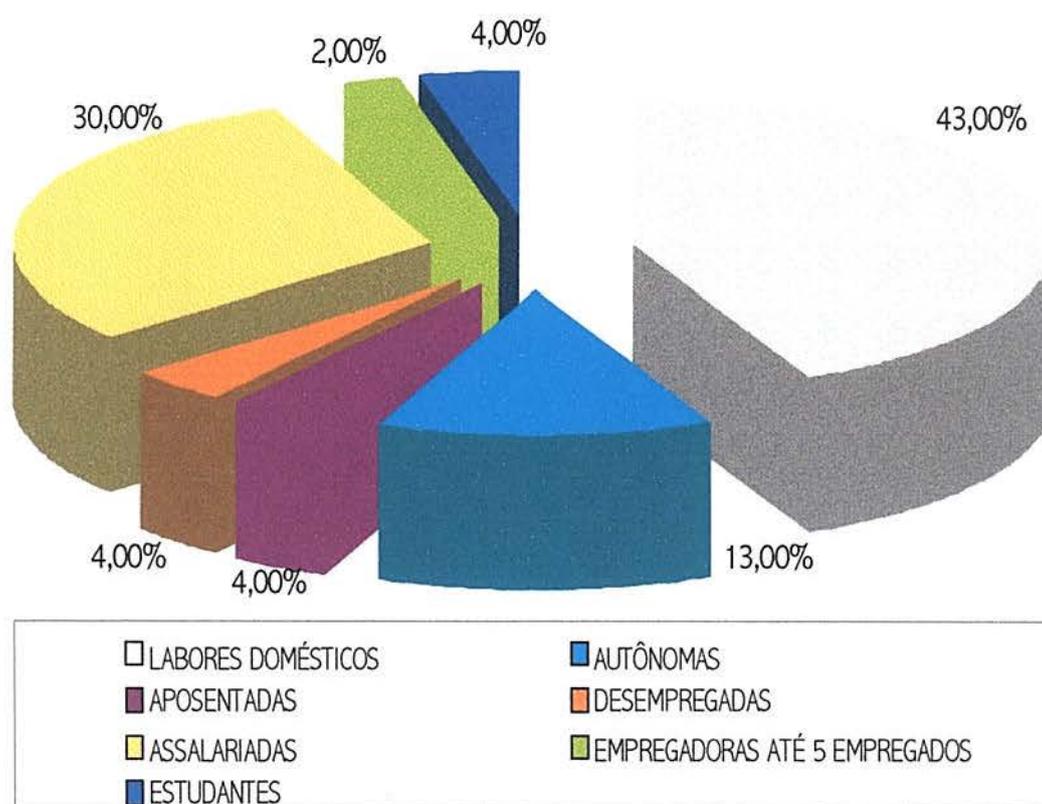
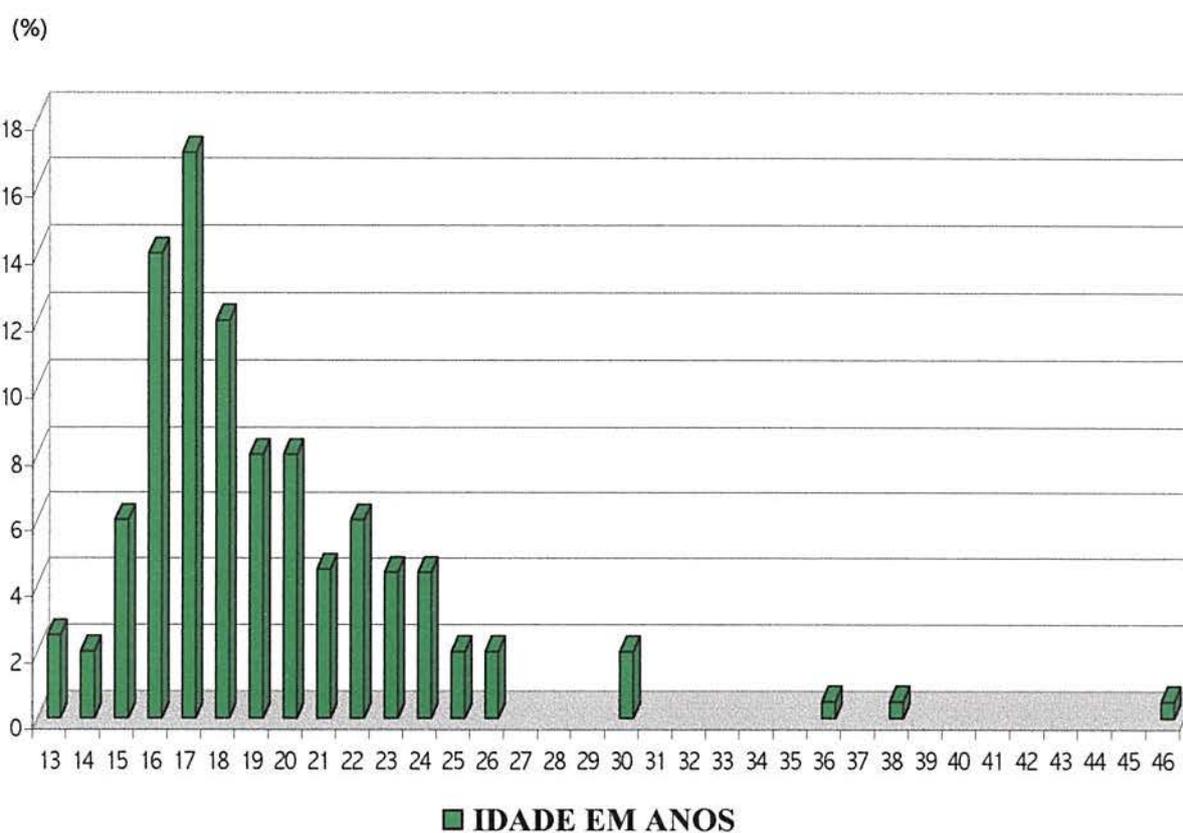
DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM O TIPO DE OCUPAÇÃO**FONTE: Dados da pesquisa.**

GRÁFICO 12

DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DAS RELAÇÕES SEXUAIS



Média - 19,5 ± 5 anos

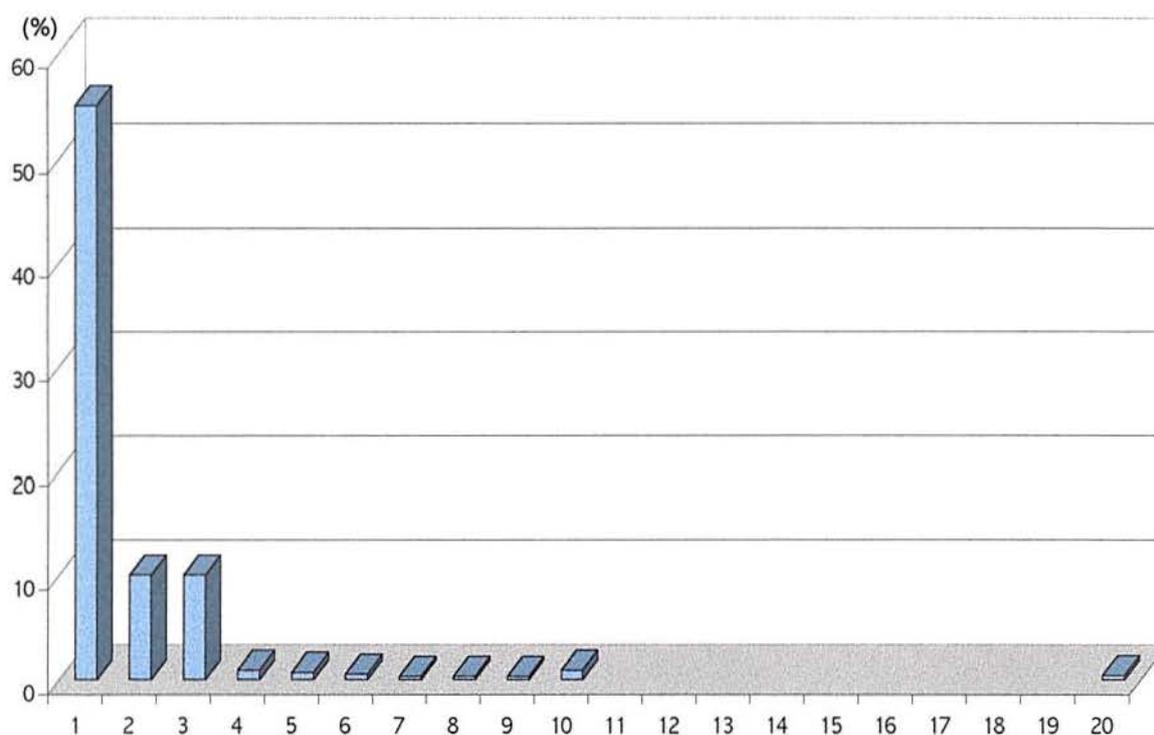
Mínimo - 13 anos

Máximo - 46 anos

Mediana - 18 anos

FONTE: Dados da Pesquisa.

GRÁFICO 13

**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM O
NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS**

■ NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS

Média - $2,6 \pm 2,8$ parceiros sexuais

Mínimo - 1 parceiro sexual

Máximo - 20 parceiros sexuais

Mediana - 1 parceiro sexual

FONTE: Dados da Pesquisa.

GRÁFICO 14

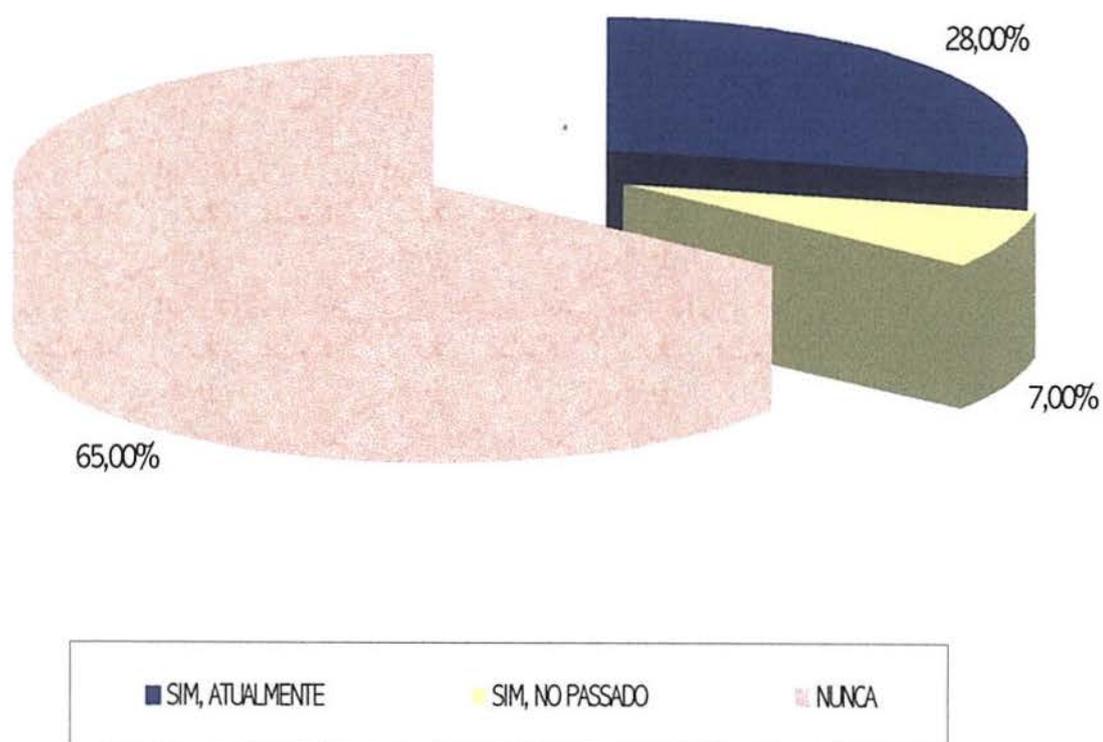
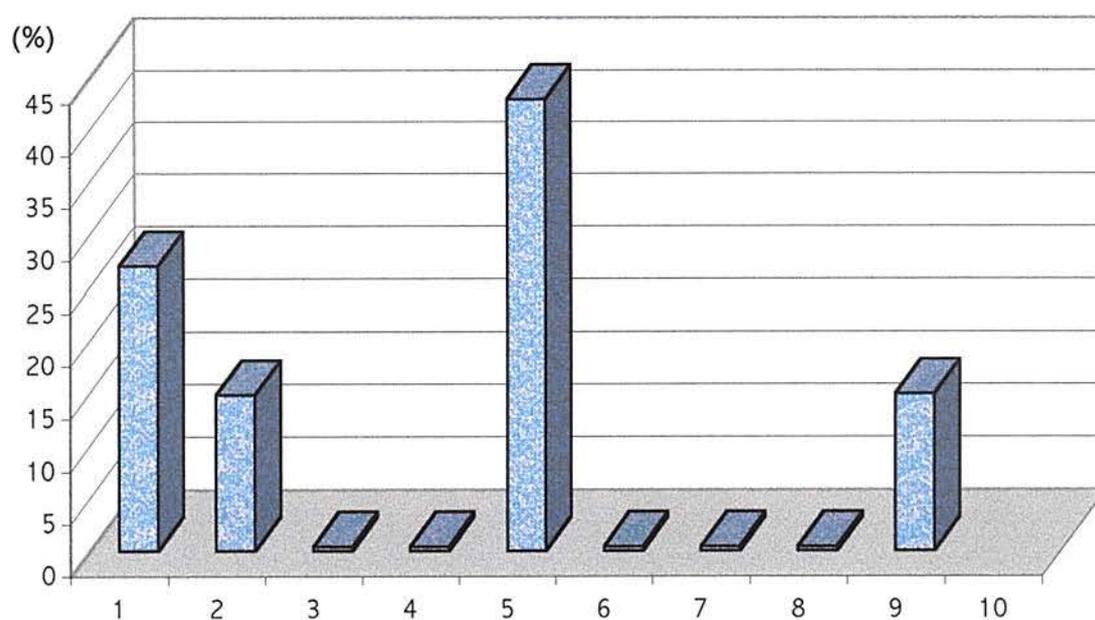
**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA
DE ACORDO COM O HÁBITO DE FUMAR****FONTE: Dados da Pesquisa.**

GRÁFICO 15

**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO
COM O TEMPO TRANSCORRIDO DESDE O TÉRMINO
DO HÁBITO DE FUMAR**



▣ ANOS APÓS PARAR DE FUMAR

Média - $4 \pm 2,9$ anos

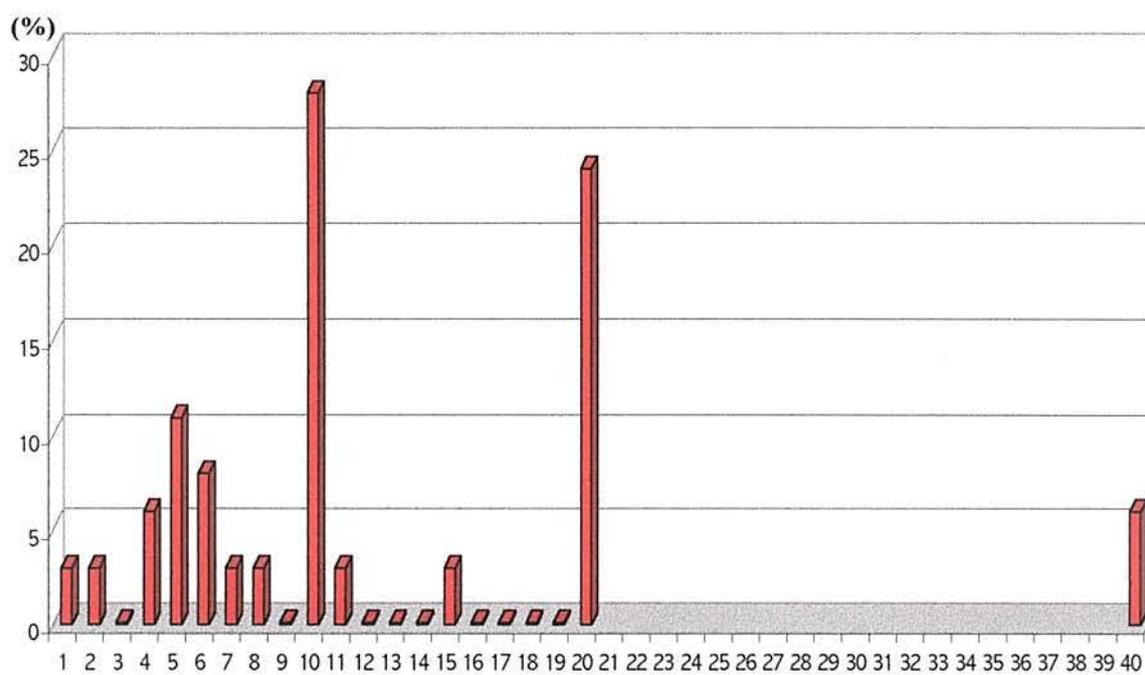
Mínimo - 1 ano

Máximo - 9 anos

Mediana - 5 anos

FONTE: Dados da Pesquisa.

GRÁFICO 16

**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM O
NÚMERO DE CIGARROS CONSUMIDOS POR DIA**

■ NÚMERO DE CIGARROS/DIA

Média - 12,3 ± 9,1 cigarros/dia

Mínimo - 1 cigarro/dia

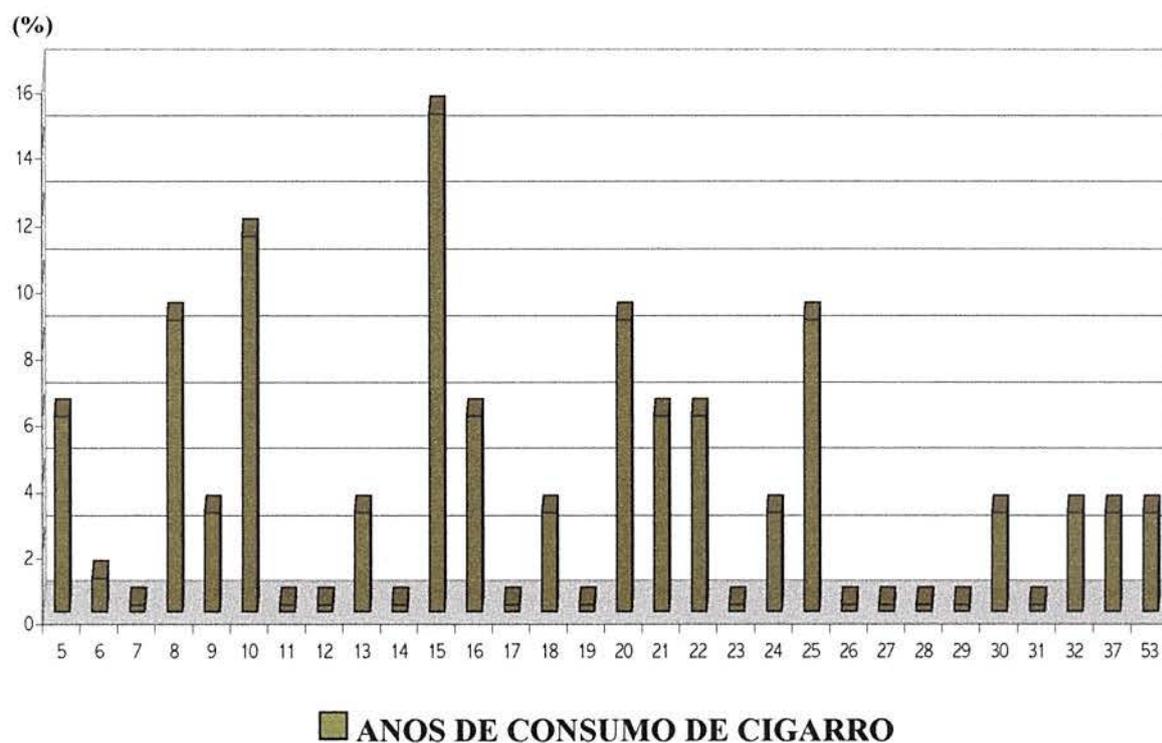
Máximo - 40 cigarros/dia

Mediana - 10 cigarros/dia

FONTE: Dados da Pesquisa.

GRÁFICO 17

**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO
COM O TEMPO DE EXPOSIÇÃO ATIVA AO CIGARRO**



Média - 17,8 ± 9,9 anos

Mínimo - 5 anos

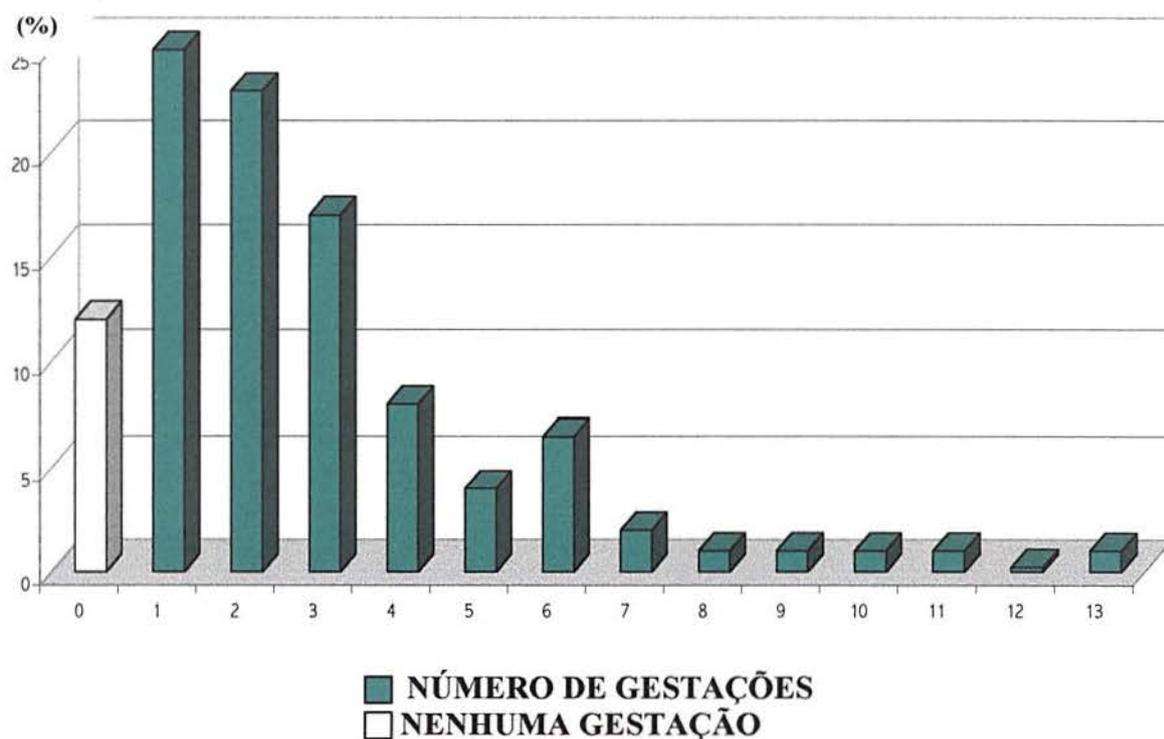
Máximo - 53 anos

Mediana - 16 anos

FONTE: Dados da Pesquisa.

GRÁFICO 18

DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM O NÚMERO DE GESTAÇÕES



Média: $3 \pm 2,9$ gestações
Mínimo: 0 gestações
Máximo: 13 gestações
Mediana: 2 gestações

Partos vaginais:
 média de $1,7 \pm 2,2$
Cesarianas:
 Média de $0,5 \pm 0,9$
Abortos:
 Média de $0,8 \pm 1,4$

FONTE: Dados da Pesquisa.

GRÁFICO 19

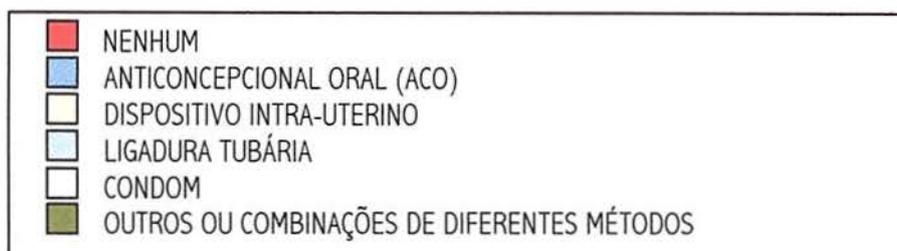
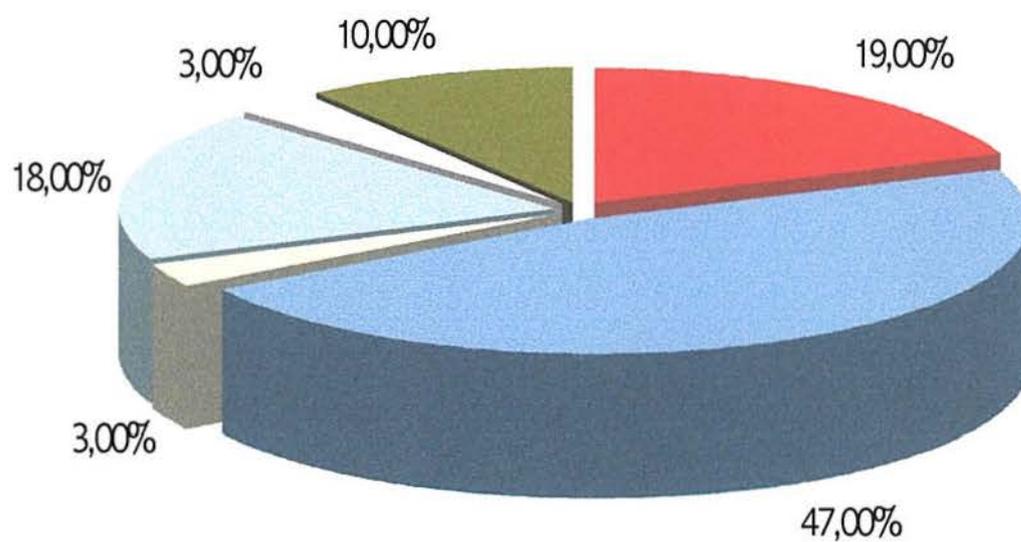
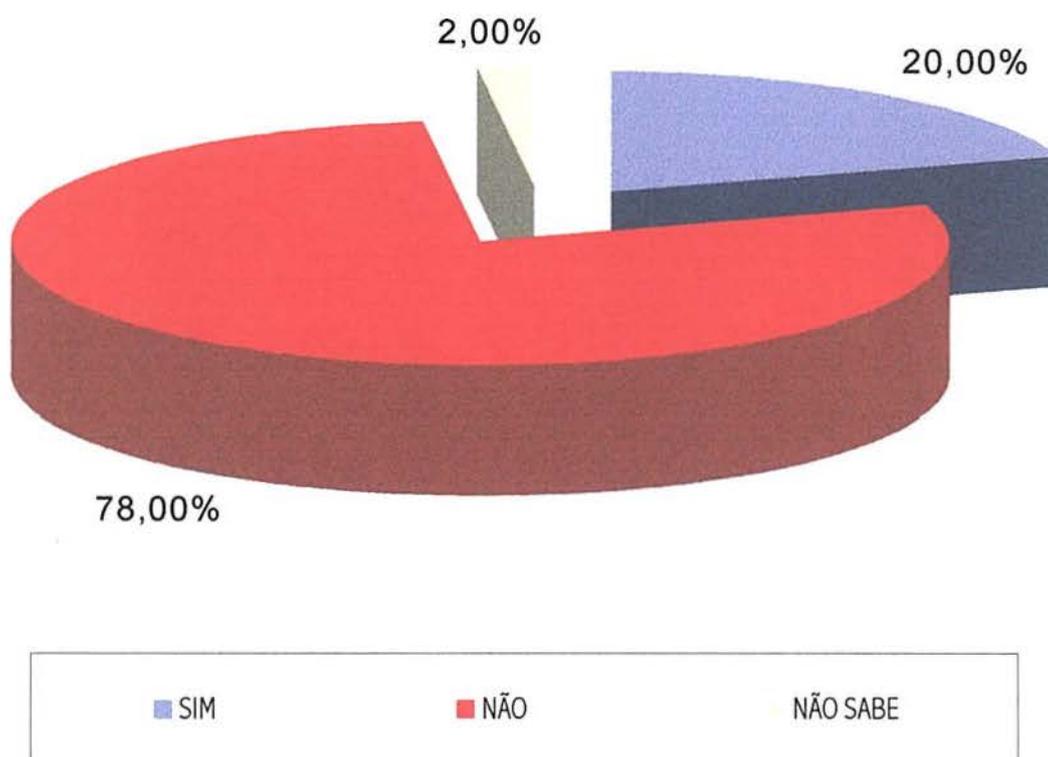
DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM O USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS**FONTE: Dados da Pesquisa.**

GRÁFICO 20

**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA
DE ACORDO COM A HISTÓRIA DE DOENÇAS
SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS**



FONTE: Dados da Pesquisa.

4. 2 Resultados Observados para cada Tipo de Exame¹

Um total de 100 pacientes foi submetida a inspeção com ácido acético/lugol e ao exame citopatológico de colo uterino. O estudo iniciou com metade deste grupo, que foi submetido à inspeção na primeira consulta, enquanto a outra metade passava pela coleta de citopatológico de colo uterino. Na segunda consulta, a paciente era encaminhada a outro tipo de exame.

Sobre a inspeção, 25% (25) apresentou alteração com lugol e 19% (19) com ácido acético. Considerando-se inspeção alterada o teste com lugol ou ácido acético, ou ambos, positivos, tem-se um total de 26% (26) de inspeções alteradas.

O exame citopatológico de colo uterino demonstrou-se modificado em 8% (8) das pacientes avaliadas, que foram assim descritos: 5% (5), como infecção pelo HPV ou NIC I; 2% (2), como NIC II ou NIC III; e 1% (1), como esfregaço hemorrágico. O restante, 92%, apresentava-se normal.

¹

Os dados entre parênteses estão indicando o número absoluto de pacientes .

Um total de 27% (27) das pacientes foi submetida à colposcopia por apresentarem inspeção e/ou exame citopatológico de colo uterino alteradas. Destas colposcopias, quase a metade foi considerada normal – 48,1% (13). Do restante, 51,9% (14) alterados, obteve-se o seguinte resultado: epitélio aceto-branco, 3,7% (1); pontilhado, 7,4% (2); mosaico, 7,4% (2); zona iodo negativa, 3,7% (1); achados sugestivos de câncer invasor, 3,7% (1); epitélio aceto-branco e pontilhado, 3,7% (1); epitélio aceto-branco e mosaico, 7,4% (2); epitélio aceto-branco e leucoplasia, 3,7% (1); pontilhado e mosaico, 7,4% (2); e pontilhado e zona iodo negativa, 3,7% (1).

Assim, 51,9% (14) do total de pacientes submetidas à colposcopia foi encaminhada à biópsia. Todas as pacientes que realizaram biópsia tiveram este exame alterado, com os seguintes resultados: colpíte aguda, infecção pelo HPV ou NIC I – 64,3% (9), NIC II ou NIC III – 28,6% (4), e carcinoma – 7,1% (1).

Nas páginas seguintes, os resultados de cada exame estão dispostos de uma maneira mais clara e acessível, através da Figura 4 e dos Gráficos 21 a 26.

FIGURA 5

RESULTADOS ORDENADOS POR INSPEÇÃO

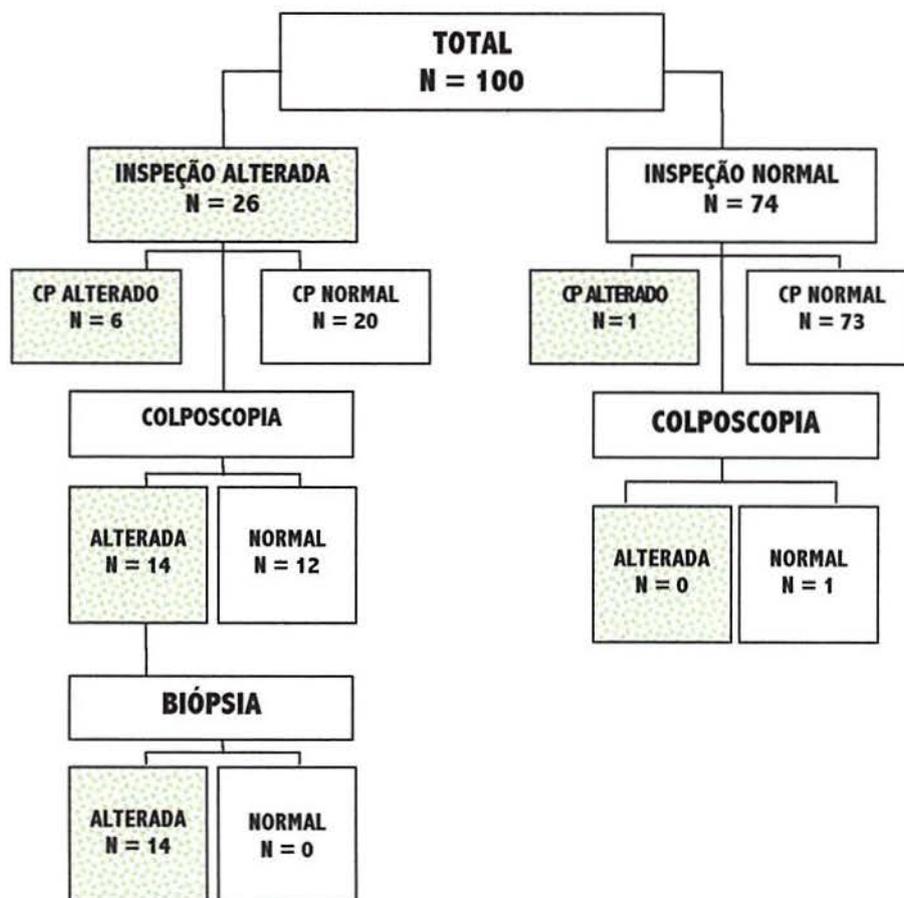
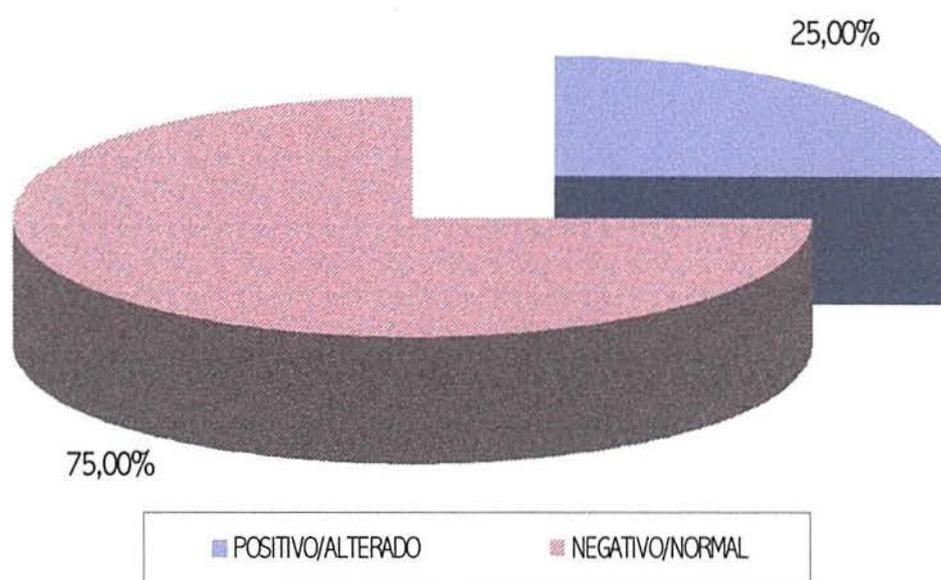


GRÁFICO 21

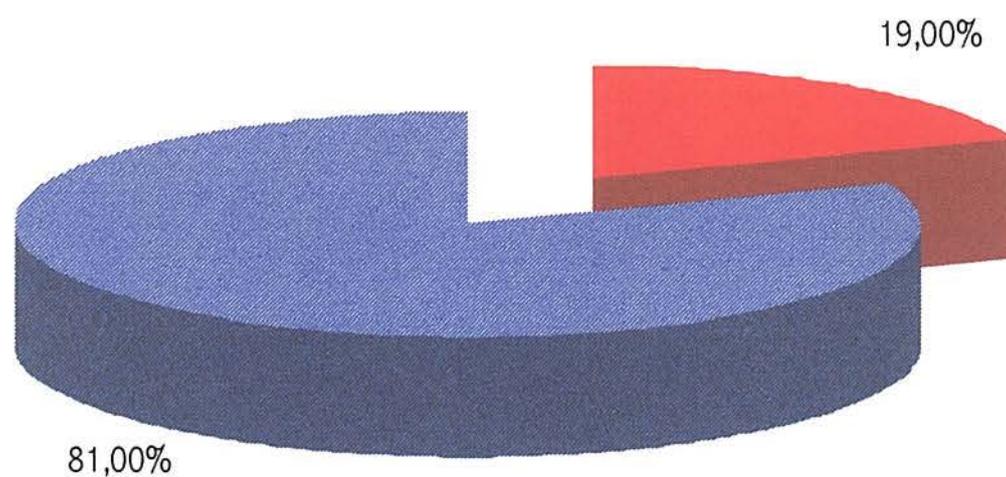
**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO
COM OS RESULTADOS DA INSPEÇÃO
DE COLO UTERINO COM LUGOL**



FONTE: Dados da Pesquisa.

GRÁFICO 22

**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO
COM OS RESULTADOS DA INSPEÇÃO DE COLO
UTERINO COM ÁCIDO ACÉTICO**



■ POSITIVO / ALTERADO

■ NEGATIVO / NORMAL

FONTE: Dados da Pesquisa.

GRÁFICO 23

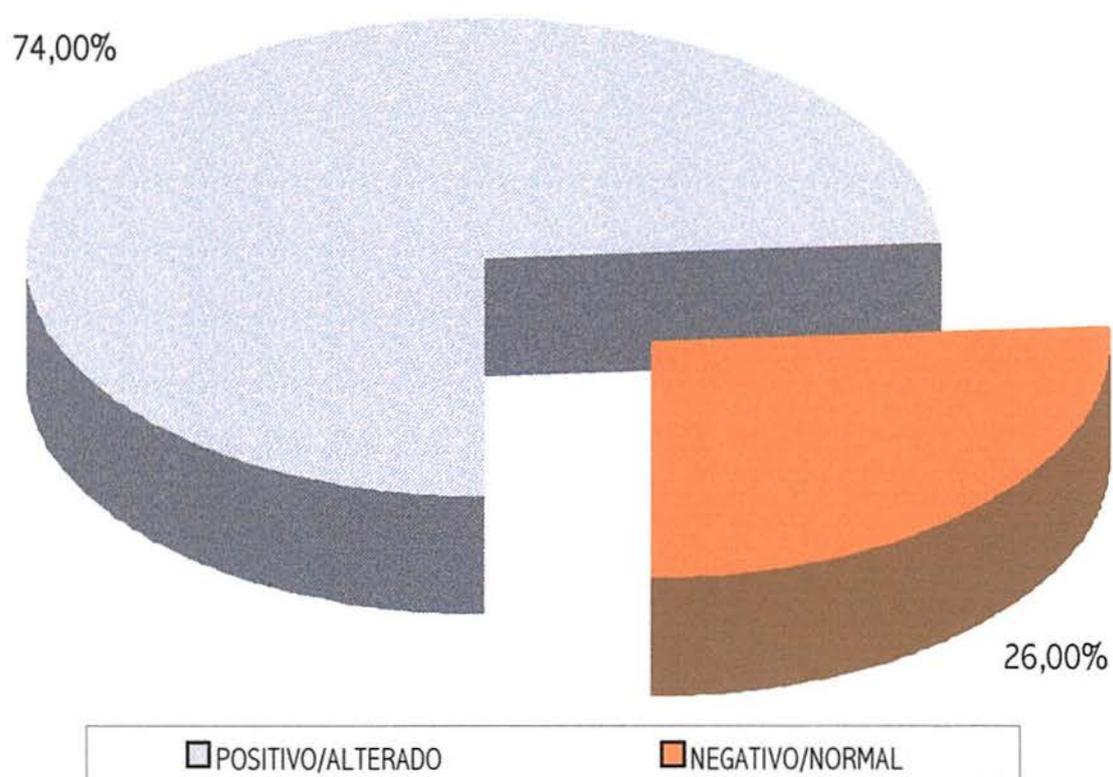
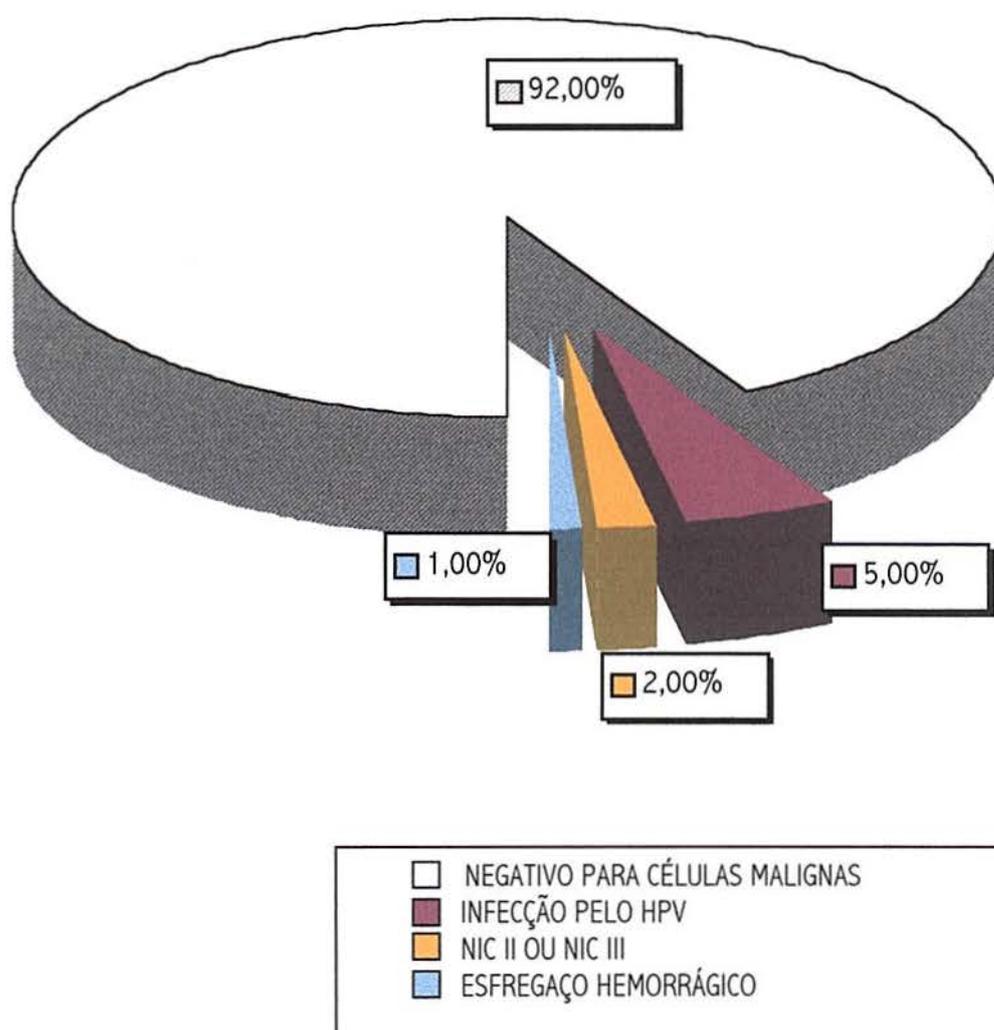
DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM OS RESULTADOS DA INSPEÇÃO DE COLO UTERINO**FONTE: Dados da Pesquisa.**

GRÁFICO 24

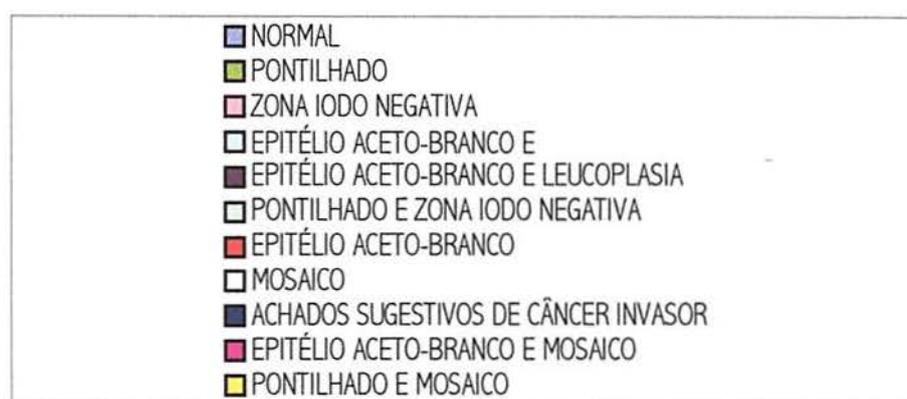
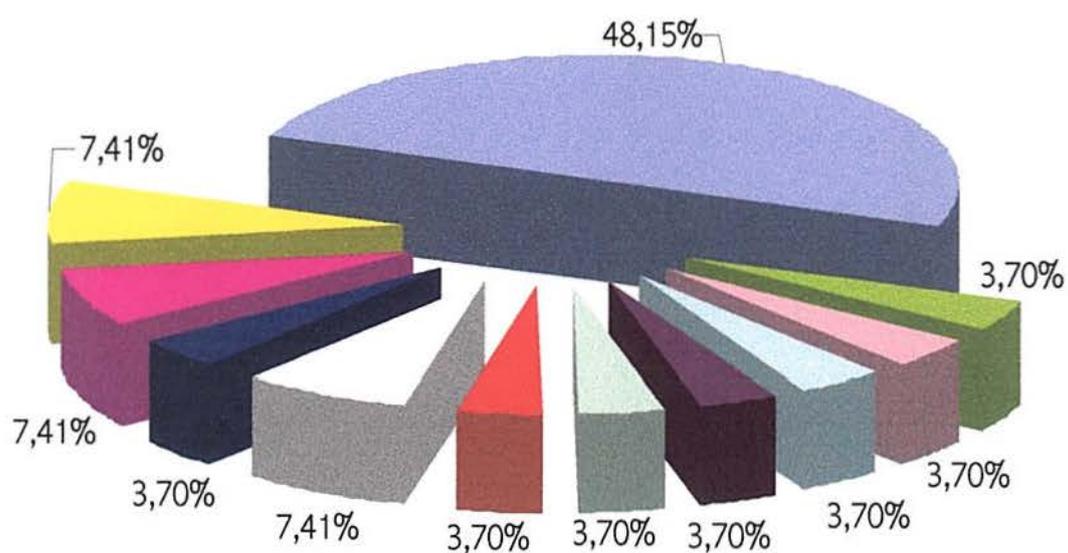
**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO
COM OS RESULTADOS DO EXAME CITOPATOLÓGICO
DE COLO UTERINO**



FONTE: Dados da Pesquisa.

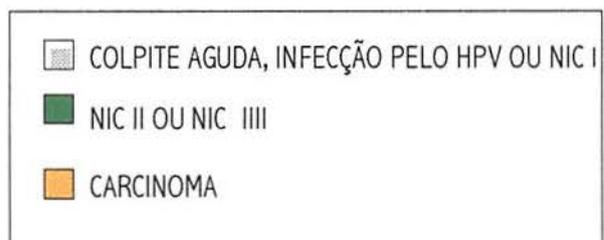
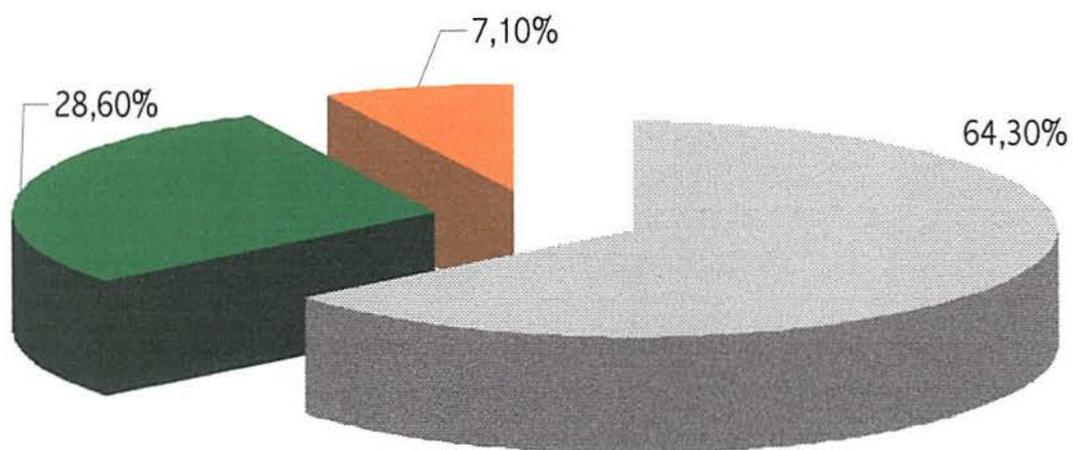
GRÁFICO 25

DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM OS RESULTADOS DA COLPOSCOPIA DE COLO UTERINO



FONTE: Dados da Pesquisa.

GRÁFICO 26

**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO
COM OS RESULTADOS DA BIÓPSIA DE COLO UTERINO**

FONTE: Dados da Pesquisa.

4.3 Comparação Entre os Diferentes Métodos de *Screening* (Inspeção e Exame Citopatológico) com Colposcopia e Biópsia

Vários são os tipos de comparação que podem ser estabelecidos a partir dos resultados obtidos com os diferentes métodos de *screening* para câncer de colo uterino avaliados neste trabalho.

Frente aos inúmeros, e por vezes confusos, resultados que poderiam ser obtidos, este trabalho limitou-os aos seguintes métodos para estudo de testes diagnósticos: sensibilidade, especificidade, concordância, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Por sensibilidade, entende-se o percentual de casos realmente positivos – diagnosticados como positivos pelo teste considerado padrão-ouro/referência – que são triados pelo método de *screening* como positivos. Em outras palavras, sensibilidade significa a capacidade do teste em acertar em indivíduos doentes (Schmidt; Duncan, 1996, p.35-42).

Especificidade é o percentual de casos realmente negativos – diagnosticados como negativos pelo teste considerado padrão-ouro/referência – que são triados pelo método de *screening* como

negativos. Isto é, a capacidade do teste em acertar em indivíduos sem aquela doença (Schmidt; Duncan, 1996, p.35-42).

Valor preditivo positivo significa a probabilidade de determinado paciente ter a doença quando possui um teste positivo em suas mãos.

Valor preditivo negativo é a probabilidade de não se ter a doença frente a um exame com resultado negativo. Em outras palavras, valor preditivo é uma resposta a pergunta: "Se o resultado do exame do meu paciente é positivo (ou negativo) qual é a probabilidade de ele ter (ou não ter) a doença? (...)". O valor preditivo também é conhecido como probabilidade posterior ou pós-teste (Fletcher R.; Fletcher S.; Wagner, 1996).

Além destas variáveis, existem outras que mais amplamente descrevem o valor de um teste: como a concordância, também conhecida como acurácia, a qual representa a proporção de todos os resultados corretos, tanto os positivos quanto os negativos (Fletcher R.; Fletcher S., Wagner, 1996).

4.3.1 Inspeção

Ao comparar-se os dois testes que compreendiam a inspeção, teste com ácido acético e teste com lugol, obteve-se uma concordância de 92% entre eles.

Examinando-se a inspeção com lugol e o exame citopatológico de colo uterino, e considerando-se este último como padrão-ouro, encontrou-se os seguintes resultados: sensibilidade do lugol, 85,7%; especificidade, 79,6%; concordância, 80%; valor preditivo positivo, 24%; e valor preditivo negativo, 98,7% (Chi-Quadrado $P < 0,05$).

A inspeção com ácido acético e exame citopatológico de colo uterino quando cotejados e considerando-se este último como padrão-ouro, achou-se os seguintes resultados: sensibilidade do ácido acético, 71,4%; especificidade, 84,9%; concordância, 84%; valor preditivo positivo, 26,3%; e valor preditivo negativo, 97,5% (Chi-Quadrado $P < 0,05$).

Ao se apreciar a inspeção como um conjunto dos dois métodos — ácido acético positivo, ou lugol positivo, ou ambos positivos —, confrontando-a com o exame citopatológico de colo uterino, padrão-ouro, obteve-se os seguintes valores: sensibilidade, 85,7%; especificidade, 78,5%;

concordância, 79%; valor preditivo positivo, 23,1%; e valor preditivo negativo, 98,6% (Chi-Quadrado $P < 0,05$).

Quando equipara-se a inspeção (ácido acético e lugol) com colposcopia, tomando-se este como padrão-ouro, alcançou-se aos seguintes resultados: sensibilidade, 100%; especificidade, 7,7%; concordância, 55,55%; valor preditivo positivo, 53,8%; e valor preditivo negativo, 100% (Chi-Quadrado $P = 0,299387$).

A inspeção (com ácido acético e lugol) comparada com biópsia, detectou 100% de concordância. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos não puderam ser calculados, pois não houve casos negativos nas biópsias, o que inviabilizou a comparação necessária.

4.3.2 Exame citopatológico

O exame citopatológico de colo uterino também foi confrontado à colposcopia e à biópsia. Quando comparado a colposcopia, tomando-se esta como padrão-ouro, conseguiu-se: sensibilidade, 42,9%; especificidade, 92,3%; concordância, 66,6%; valor preditivo positivo, 85,7%; e valor preditivo negativo, 60% (Chi-Quadrado $P < 0,05$).

Ao comparar-se o exame citopatológico de colo uterino com a biópsia, obteve-se a concordância de 42,9%. Outras variáveis, como sensibilidade, especificidade e valores preditivos, não puderam ser calculados devido a inexistência de casos negativos na biópsia, necessários para tal cálculo.

Os resultados observados em cada exame estão dispostos de maneira mais clara e acessível através dos Quadros 1 a 8 apresentados a seguir.

QUADRO 1

COMPARAÇÃO ENTRE A INSPEÇÃO COM LUGOL
E COM ÁCIDO ACÉTICO

	INSPEÇÃO COM ÁCIDO ACÉTICO POSITIVA	INSPEÇÃO COM ÁCIDO ACÉTICO NEGATIVA	TOTAL
Inspeção com Lugol positiva	18	7	25
Inspeção com Lugol negativa	1	74	75
TOTAL	19	81	100

FONTE: Dados da Pesquisa.

NOTA: Concordância, 92%; P (Chi-quadrado) <0,05.

QUADRO 2

COMPARAÇÃO ENTRE A INSPEÇÃO COM LUGOL E O EXAME
CITOPATOLÓGICO DE COLO UTERINO (PADRÃO-OURO)

	EXAME CITOPATOLÓGICO POSITIVO	EXAME CITOPATOLÓGICO NEGATIVO	TOTAL
Inspeção com Lugol positiva	6	19	25
Inspeção com Lugol negativa	1	74	75
TOTAL	19	81	100

FONTE: Dados da Pesquisa.

NOTA: sensibilidade, 85,7%; especificidade, 79,6%; concordância, 80%; valor preditivo positivo, 24%; valor preditivo negativo, 98,7%; P (Chi-Quadrado) <0,05.

QUADRO 3**COMPARAÇÃO ENTRE A INSPEÇÃO COM ÁCIDO ACÉTICO E O EXAME CITOPATOLÓGICO DE COLO UTERINO (PADRÃO-OURO)**

	EXAME CITOPATOLÓGICO POSITIVO	EXAME CITOPATOLÓGICO NEGATIVO	TOTAL
Inspeção com ácido acético positiva	5	14	19
Inspeção com ácido acético negativa	2	79	81
TOTAL	7	93	100

FONTE: Dados da Pesquisa.

NOTA: Sensibilidade, 71,4%; especificidade, 84,9%; concordância, 84%; valor preditivo positivo, 26,3%; valor preditivo negativo, 97,5%; P (Chi-Quadrado) <0,05.

QUADRO 4**COMPARAÇÃO ENTRE A INSPEÇÃO E O EXAME CITOPATOLÓGICO DE COLO UTERINO (PADRÃO-OURO)**

	EXAME CITOPATOLÓGICO POSITIVO	EXAME CITOPATOLÓGICO NEGATIVO	TOTAL
Inspeção positiva	6	20	26
Inspeção negativa	1	73	74
TOTAL	7	93	100

FONTE: Dados da Pesquisa.

NOTA: 1. Sensibilidade, 85,7%; especificidade, 78,5%; concordância, 79%; valor preditivo positivo, 23,1%; valor preditivo negativo, 98,6%; P (Chi-Quadrado) < 0,05.

2. Para inspeção positiva foram considerados: ácido acético positivo e lugol positivo, ou ambos.

QUADRO 5**COMPARAÇÃO ENTRE A INSPEÇÃO E A COLPOSCOPIA DE COLO UTERINO (PADRÃO-OURO)**

	COLPOSCOPIA ALTERADA	COLPOSCOPIA NORMAL	TOTAL
Inspeção positiva	14	12	26
Inspeção negativa	0	1	1
TOTAL	14	13	27

FONTE: Dados da Pesquisa.

NOTA: Sensibilidade, 100%; especificidade, 7,7%; concordância, 55,5%; valor preditivo positivo, 53,8%; valor preditivo negativo, 100%; P(Chi-Quadrado)=0,299387.

QUADRO 6**COMPARAÇÃO ENTRE A INSPEÇÃO E A BIÓPSIA DE COLO UTERINO**

	BIÓPSIA ALTERADA	BIÓPSIA NORMAL	TOTAL
Inspeção positiva	14	0	14
Inspeção negativa	0	0	1
TOTAL	14	0	14

FONTE: Dados da Pesquisa.

NOTA: Concordância, 100%.

QUADRO 7**COMPARAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO E A COLPOSCOPIA DE COLO UTERINO (PADRÃO-OURO)**

	COLPOSCOPIA ALTERADA	COLPOSCOPIA NORMAL	TOTAL
Exame citopatológico alterado.....	6	1	7
Exame citopatológico normal	8	12	20
TOTAL	14	13	27

FONTE: Dados da Pesquisa.

NOTA: Sensibilidade, 42,9%; especificidade, 92,3%; concordância, 66,7%; valor preditivo positivo, 85,7%; valor preditivo negativo, 60%; P (Chi-Quadrado) < 0,05.

QUADRO 8**COMPARAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO E A BIÓPSIA DE COLO UTERINO**

	BIÓPSIA ALTERADA	BIÓPSIA NORMAL	TOTAL
Exame citopatológico alterado	6	0	6
Exame citopatológico normal	8	0	8
TOTAL	14	0	14

FONTE: Dados da Pesquisa.

NOTA: Concordância, 42,9%.

4.4 Custos dos Diferentes Métodos de *Screening* (Inspeção e Exame Citopatológico de Colo Uterino)

Como o demonstrado nos quadros anteriores, o *screening* de câncer de colo uterino através da inspeção, gerou, no presente estudo, um índice de 12% de falsos-positivos, ou seja: das 100 pacientes analisadas, 12 foram indicadas à colposcopia sem haver lesão precursora ou maligna. Cada consulta para inspeção acarreta aos cofres públicos a despesa de R\$ 2,04 e R\$ 1,68 cada colposcopia, de acordo com a tabela do Sistema Único de Saúde vigente, em junho de 1998. Sendo assim, 100 consultas e 12 colposcopias desnecessárias perfizeram o total de R\$ 224,16 (dados do faturamento do HCPA).

O exame citopatológico de colo uterino apresentou um índice de falsos-positivos de 1%. Partindo-se do valor de uma consulta ginecológica para coleta do CP no valor de R\$ 6,67 (R\$ 2,04 da consulta, mais R\$ 4,63 do processamento laboratorial) e do valor de uma colposcopia R\$ 1,68, tivemos o custo de R\$ 670,72, para rastrear câncer de colo uterino em 100 mulheres.

Neste total não se incluiu os custos que, posteriormente, poderiam gerar as oito pacientes que apresentavam alterações na biópsia de colo uterino e que não foram detectadas pelo CP.

Equiparando-se a inspeção com o exame citopatológico de colo uterino, encontrou-se um acréscimo de R\$ 446,56, ou seja, 199,2%. Em outras palavras, de acordo com os dados apresentados e com a verba do rastreamento disponível para 100 pacientes através do CP, pode-se rastrear 299 mulheres através da inspeção.

5 DISCUSSÃO

5.1 Justificativa da Utilização de Sensibilidade e Especificidade como Referência na Discussão

A avaliação de um teste em estudos clínicos-epidemiológicos é feita através da comparação de seu desempenho em indivíduos com e sem a doença. Em alguns casos, como neste estudo, recorreu-se a grupos específicos de pacientes com uma prevalência/incidência maior da doença, o que possibilitou que se utilizasse um número menor de pesquisados para que se alcançasse a significância estatística (Schmidt; Duncan, 1993, p.185-207).

A classificação dos indivíduos em doentes e não-doentes foi feita a partir de um outro teste já consagrado como adequado, mas que é, quase sempre, mais invasivo ou de maior custo que o teste em avaliação. O teste usado para "diagnóstico de certeza" é chamado de teste-padrão ou padrão-ouro (*gold-standard*), como já foi citado anteriormente.

No caso da presente pesquisa, utilizou-se dois métodos como padrão-ouro para a inspeção de colo uterino: exame citopatológico e colposcopia (Schmidt; Duncan, 1993, p.185-207).

Vários são os aspectos avaliados na comparação do teste pesquisado com o padrão-ouro, quais sejam: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, probabilidade pré-teste (prevalência da doença) e concordância.

No contexto clínico, quando um paciente estiver com um exame já realizado em sua mão, o que realmente importa é: se o teste der positivo, qual a probabilidade do indivíduo ter a doença? Ou, se o teste der negativo, qual a probabilidade de que ele não tenha a doença? O valor preditivo positivo e negativo são, portanto, fundamentais na avaliação de um teste diagnóstico (Schmidt; Duncan, 1993, p.185-207).

Apesar disso, se o que o clínico usa, na prática, são os valores preditivos, por que a sensibilidade e a especificidade são as probabilidades escolhidas para expressar a evidência clínico-epidemiológica sobre a validade de um teste? Isto ocorre porque os valores preditivos variam com a

probabilidade pré-teste (freqüência da doença), ou seja, podem variar de circunstância em circunstância clínica. Países com alta freqüência de uma doença, por exemplo, terão valor preditivo positivo elevado. Já a sensibilidade e a especificidade são propriedades do teste em si, não variando com a probabilidade pré-teste da doença (Schmidt; Duncan, 1993, p.185-207).

Neste trabalho utilizou-se uma freqüência de câncer de colo uterino bastante alta – 1000:100.000 – quando comparada, por exemplo, aos padrões brasileiros – 27,58:100.000. Especificidade e sensibilidade, neste caso, não variaram, apesar da freqüência elevada. Por outro lado, caso se desejasse uma comparação de valores preditivos, este estudo teria que, no mínimo, recrutar cerca de 4.000 mulheres para que fosse alcançada uma significância estatística, ao contrário das 100 pesquisadas.

Sendo assim, sensibilidade e especificidade são propriedades dos testes universalmente aceitos e utilizados como comparação, da mesma maneira como este estudo procede.

5.2 As Qualidades de um Teste para *Screening*

Utiliza-se um teste de máxima sensibilidade quando o ônus de não fazer o diagnóstico for alto, ou, em outras palavras, quando se deseja que todos (ou quase todos) os doentes sejam identificados.

Então, um teste específico é indicado quando o ônus de um diagnóstico errôneo for alto, ou seja, quando se precisa ter "certeza" de que o paciente tem realmente a doença para poder rotular o diagnóstico e, prontamente, iniciar o tratamento (Schmidt; Duncan, 1996, p.35-42).

Os testes para *screening* devem obrigatoriamente apresentar alta sensibilidade, isto é, não emitir um resultado falso-negativo para o paciente portador da doença. No entanto, em decorrência desta sensibilidade, a especificidade costuma ter uma diminuição relativa, emitindo-se vários diagnósticos falsos-positivos (Schmidt; Duncan, 1996, p.35-42).

Testes posteriores ao *screening*, confirmadores da doença, podem apresentar uma sensibilidade diminuída, mas necessitam ter alta especificidade, ou seja, não emitir diagnósticos falsos-positivos (Schmidt; Duncan, 1996, p.35-42).

5.3 A Inspeção como *Screening* para Câncer de Colo Uterino

Apesar da inspeção do colo uterino ser uma prática relativamente difundida em nosso meio (Porto Alegre), e aplicada, na maioria das vezes, conjuntamente com a coleta de material para o exame citopatológico, sua validação em estudos científicos é reservada. Poucos são os trabalhos que testaram esta modalidade.

Cerca de uma dezena de pesquisas apenas, referem-se à inspeção cervical como um método de *screening*, conforme pode ser visto na revisão da literatura apresentada a seguir, executada através do Banco de Dados MEDLINE, em novembro de 1997.

Utilizou-se as seguintes palavras-chave ou uma combinação delas:

1	<i>cervical cancer</i>
2	<i>cervix</i>
3	<i>cervicoscopy</i>
4	<i>naked eye examination</i>
5	<i>acetic acid test</i>
6	<i>lugol test</i>
7	<i>visualization</i>
8	<i>direct inspection</i>
9	<i>visual inspection</i>
10	<i>screening</i>

Todos os trabalhos publicados que tratam sobre inspeção, limitam-se somente à utilização do ácido acético ou à inspeção a olho nu. Nenhum deles referiu-se ao uso do lugol como método auxiliar na inspeção do colo uterino.

5.3.1 Inspeção a olho nu sem uso de ácido acético ou lugol

Quatro trabalhos abordam a inspeção, a olho nu, do colo uterino sem a utilização de qualquer reagente ou equipamento como método de *screening* para câncer.

O primeiro, de Sehgal; Singh; Bhambhani *et al.* (1991, 338: 282-83), estudou mulheres que foram submetidas ao *screening* convencional com citologia e colposcopia. Quando essas apresentavam diagnóstico de micro e macroinvasão de câncer de colo uterino, registrava-se a aparência do colo na inspeção a olho nu.

Um total de 11.760 mulheres participaram desse *screening*, sendo que 278 casos de câncer foram detectados na avaliação por citologia e/ou colposcopia. Destes casos, 40-50% poderiam ter sido identificados pela inspeção: 71%, pelo exame citopatológico e 87%, pela colposcopia.

Assim, Sehgal; Singh; Bhambhani *et al.* (1991, 338:282-83) concluíram que a inspeção do colo uterino "pode ser útil em áreas onde programas de *screening* citopatológico não estão disponíveis (...)".

Em outro artigo, de Singh; Sehgal; Luthra (1992) , desenvolvido pela mesma instituição do trabalho anterior, Instituto de Citologia e Oncologia Preventiva de Nova Deli (Índia), consta a avaliação de 44.970 mulheres. Essas realizavam exame citopatológico como *screening* e nessa consulta era anotada a aparência do colo uterino. Caso a paciente apresentasse alguma alteração na citologia, seria submetida a colposcopia e, se necessário, posterior biópsia.

O trabalho demonstra que a inspeção, quando comparada a histologia, apresenta sensibilidade de 62,6% e especificidade de 88,9%. Já, em relação ao exame citopatológico apresenta sensibilidade de 71%.

Novamente o grupo de autores recomenda o uso de inspeção, a olho nu, quando o exame citopatológico de colo uterino não estiver disponível (Singh; Sehgal; Luthra, 1992, 304: 534-536).

Wesley *et al.* (1997, 75: 436-440), investigaram 1.279 mulheres, submetendo-as ao exame citopatológico de colo uterino e à inspeção. Caso houvesse alguma alteração nesses exames, as pacientes eram encaminhadas diretamente à biópsia (sem realizar colposcopia) e, se necessário, tratamento.

A inspeção possuía duas classificações: baixo critério — quando houvesse presença de qualquer alteração que modificasse a aparência normal do colo uterino, como cervicite, hipertrofia, congestão, pólipos ou prolapso; e alto critério — quando houvesse sangramento de contato, crescimento suspeito, úlcera suspeita, endurecimento irregular ou edema.

O padrão-ouro adotado, tratava-se de uma combinação de exame citopatológico e biópsia. Quando se utilizou a inspeção do colo uterino com baixo critério, obteve-se: sensibilidade de 65,8% e especificidade de 55,3%. Por outro lado, quando a inspeção utilizava o parâmetro de alto critério, a sensibilidade decrescia para 28,9%, aumentando a especificidade para 93,9%.

Os autores então concluíram que, mesmo utilizando diferentes critérios para conduzir a inspeção, este não era um método adequado de *screening* para câncer de colo uterino.

Alguns autores da pesquisa anterior também desenvolveram outro trabalho semelhante. Nesse, um total de 2.135 mulheres foram submetidas ao exame citopatológico de colo uterino e à inspeção. Todas as pacientes que apresentassem somente alterações no exame citopatológico, ou neste e na inspeção concomitantemente, eram investigadas por biópsia.

Cabe destacar, que as pacientes que apresentavam apenas alterações na inspeção não eram referidas à avaliação histológica, o que, na verdade, provocou um grande viés no estudo, pois: quantas pacientes teriam realmente alterações que não eram detectadas pelo citopatológico e somente pela inspeção?

A colposcopia não foi utilizada pelos pesquisadores, sendo que o padrão-ouro utilizado era uma combinação de citologia e histologia. Após, a inspeção novamente foi dividida em dois critérios, com os mesmos parâmetros do trabalho anterior.

Assim, a inspeção, quando orientada por baixos critérios, apresentou sensibilidade de 90% e especificidade de 42,8%. Quando orientada por alto critério, mostrou sensibilidade de 60% e especificidade de 94,2%.

Então, os autores concluíram que 40 a 50% dos exames citopatológicos de colo uterino podem ser reduzidos com triagem por inspeção por baixo critério, porém, isto geraria um número desnecessário de colposcopias e biópsias, que inviabilizariam esse método de *screening* pelo seu custo.

Os autores não citaram a possibilidade de que as inspeções alteradas pudessem ser conduzidas à avaliação citológica e não à colposcopia e biópsia diretamente, o que reduziria os custos proibitivos da conduta por eles sugerida (Jayant *et al.*, 1996, 68: 770-773).

Enfim, dos quatro trabalhos apresentados, pode-se apontar que metade deles sugere a utilização da inspeção cervical a olho nu como método de rastreamento, enquanto que a outra metade possui posição contrária.

Vale ressaltar que, na verdade, apesar de serem quatro trabalhos, tratam-se de apenas dois grupos de pesquisadores, e todos com a pesquisa de campo realizada no mesmo país: a Índia.

Ainda, nenhum desses trabalhos utilizou agentes químicos que pudessem ressaltar as alterações pré-malignas e malignas do colo uterino, como o ácido acético e o lugol, valendo-se apenas da inspeção a olho nu.

5.3.2 Inspeção com ácido acético

Cinco trabalhos abordam a inspeção do colo uterino após a aplicação de ácido acético.

Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening, de autoria de Megevand; Denny; Dehaeck *et. al.* (1996), avaliou 2.426 mulheres que foram submetidas, na mesma consulta, à coleta de material citopatológico e à inspeção do colo uterino com ácido acético. Caso a paciente apresentasse alguma alteração em qualquer destes exames, era submetida à colposcopia e à biópsia.

Através dos dados apresentados pelo trabalho, encontrou-se os seguintes resultados: inspeção comparada com o citopatológico — sensibilidade, 19,4%; especificidade, 99,3%; concordância, 88,91%. Inspeção comparada com a histologia — sensibilidade, 19,4%; especificidade, 54,3%; concordância, 24,24%. Citopatológico comparado

com histologia — sensibilidade, 98,6%; especificidade, 23,9%; e concordância, 88,18%.

Os resultados apresentados referiam-se as lesões de alto e baixo graus, entretanto, quando foram referidas apenas as lesões de alto grau, a sensibilidade da inspeção aumentou para 64%, tendo a histologia como padrão-ouro.

Sendo assim, os autores concluíram que a inspeção com ácido acético pode ser uma alternativa a ser utilizada onde o exame citopatológico de colo uterino não estiver disponível (Megevand; Denny; Dehaeck *et al.*, 1996, 88: 383-386).

Outro estudo intitulado *Are Papanicolau smears enough? Acetic Acid washes of the cervix as a adjunctive therapy: a HARNET study*, de Slawson; Bennet; Herman (1992, 35: 271-277) também aborda o uso do ácido acético para facilitar a inspeção a olho nu.

O objetivo principal do trabalho era comparar a utilização do exame citopatológico de colo uterino sozinho e acompanhado pela inspeção com ácido acético. Um total de 2.827 pacientes foram avaliadas pelos dois métodos e, quando necessário, eram encaminhadas à colposcopia e, ainda, poderiam ser submetidas à biópsia.

Comparando-se a inspeção com ácido acético a colposcopia, obteve-se: sensibilidade, 33,6%; especificidade, 98,6%; e concordância, 95%. Já o exame citopatológico comparado com a colposcopia apresentou: sensibilidade, 76,4%; especificidade, 98,1%; e concordância de 97%.

Por fim, os autores orientam a utilização da inspeção do colo uterino com ácido acético, tendo em vista que este possibilita a identificação de lesões não diagnosticadas pelo exame citopatológico (Slawson; Bennet; Herman, 1992, 35: 271-277).

Cecchini; Bonardi; Mazzotta *et al.* (1993, 79: 22-25) avaliaram o uso, como método de *screening*, do exame citopatológico, da inspeção com ácido acético e também da cervicografia (técnica na qual se fotografa o colo uterino após a aplicação de ácido acético, sendo o *slide* posteriormente avaliado por um colposcopista que terá acesso à imagem ampliada). Quando havia alterações em qualquer destes exames, a paciente era submetida à colposcopia e, se necessário, à biópsia. Uma combinação de colposcopia e biópsia era o padrão-ouro.

Um total de 2.105 pacientes foram avaliadas. A inspeção apresentou: sensibilidade, 87,5%; especificidade, 30,1%; e concordância de 31%. O

Exame citopatológico, entretanto, teve sensibilidade de 62,5%, especificidade de 96,9% e concordância de 96,2%.

Os resultados numéricos da cervicografia não são pertinentes no presente momento.

Os autores, então, concluíram que a associação de cervicografia e citopatológico não possuía um bom custo/benefício, mas, a inspeção era recomendada por aumentar o número de diagnósticos de NIC II e NIC III com baixos custos, apesar de sua pouca especificidade.

Van Le *et al.* (1993, 81: 293-295), avaliaram 85 mulheres que apresentaram alterações na inspeção a olho nu do colo uterino com ácido acético. Todas essas pacientes também foram submetidas à coleta do exame citopatológico de colo uterino, à colposcopia e, quando adequado, à biópsia.

Um total de 15% de lesões foi identificada pela inspeção com ácido acético e não pelo exame citopatológico. Entretanto, um índice de 40% de falsos-positivos foi detectado na inspeção.

Sendo assim, os autores chegaram a três conclusões.

Primeira, o citopatológico de colo uterino apresentou, por sua técnica, um índice de falsos-positivos de 20-40% e a isto se devia somar os 15% detectados somente pela inspeção.

Segunda, a inspeção com ácido acético promovia um aumento de 40% nos casos de colposcopia.

Terceira, a inspeção deveria ser utilizada em locais onde o *screening* por citologia fosse inviável, como nos países de Terceiro Mundo.

Um quinto estudo, *Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test*, de Ottaviano *et al.* (1982, 143: 139-142), procurava comparar inspeção do colo uterino com ácido acético e colposcopia. Quando apropriado (o trabalho não indicava o que era "apropriado"), as pacientes eram submetidas à biópsia.

Um total de 2.400 pacientes foram avaliadas. Apesar do trabalho apresentar seus dados de maneira pouco esclarecedora, os autores não encontraram diferenças significativas entre os dois métodos diagnósticos em

todos os tipos de achados, sendo comuns: ectopia, zona de transformação típica, zona de transformação atípica e junção escamo-colunar.

Enfim, todos os trabalhos que apresentaram a inspeção do colo uterino com ácido acético aprovam este método quando o *screening* com citologia não for possível.

Cabe ressaltar, que nenhuma dessas pesquisas apresenta o formato igual ao utilizado pelo presente estudo, quando se compara inspeção com lugol e ácido acético à citologia, à colposcopia e à histologia. Somente um destes trabalhos menciona a aplicação de lugol como possível método de *screening*, indicando que "é um teste de *screening* que necessita ter sua validade determinada".

O Quadro 9, à página seguinte, traz um resumo dos trabalhos citados.

QUADRO 9

**SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA INSPEÇÃO DO COLO UTERINO,
QUANDO COMPARADA A DIFERENTES MÉTODOS DE
SCREENING, E DIAGNÓSTICO DE COLO UTERINO**

BIBLIOGRAFIA	PADRÃO-OURO	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
Sehgal A., Singh V., Bhambhani S. <i>et al.</i> <i>Screening for cervical cancer by direct inspection. The Lancet</i> 1991; 338 : 282-83. (inspeção a olho nu)	(1)	(1)	(1)
Singh V., Sehgal A., Luthra U.K. <i>Screening for cervical cancer by direct inspection. BMJ</i> , 1992; 304 : 534-536. (inspeção a olho nu)	histologia	62,6%	88,9%
Wesley R., Sankaranarayanan R., Mathew B. <i>et al.</i> <i>Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. BRJ Cancer</i> , 1997; 75 : 436-440. (inspeção a olho nu) (2)	citologia e histologia	65,8%	55,3%
Nene B.M., Deshpande S., Jayant Ki <i>et al.</i> <i>Early detection of cervical cancer by visual inspection: a population-based study in rural India. Int J. Cancer</i> , 1996; 68 : 770-773. (inspeção a olho nu) (2)	citologia e histologia	90%	42,8%
Megevand E., Denny L., Dehack K. <i>et al.</i> <i>Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. Obstetrics & Gynecology</i> , 1996; 88 : 383-386. (inspeção com AA) (3)	citologia	19,4%	54,3%
Slawson, D.C.; Bennet, J. H; Herman, J. M. <i>Are Papanicolaou smears enough? Acetic acid washes of the cervix as a adjunctive therapy: a HARNET study. J. Fam. Pract.</i> , 1992, 35 : 271-277. (inspeção com AA) (3)...	colposcopia	33,6%	98,6%
Cecchini S., Bonardi R., Mazzotta A. <i>et al.</i> <i>Testing cervicography and cervicospopy as screening tests for cervical cancer. Tumori</i> , 1993, 79 : 22-25. (inspeção com AA)(3)	histologia e colposcopia	87,5%	30,1%
Van Le L., Broekhuizen F.F., Janzer-Steele R., <i>et al.</i> <i>Acetic acid visualization of the cervix to detect cervical dysplasia. Obstetrics & Gynecology</i> , 1993, 81 : 293-295. (inspeção com AA) (3).....	(1)	(1)	(1)
Ottaviano M., La Torre P. <i>Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. Am J. Obstet Gynecol</i> , 1982, 143 : 139-142. (inspeção com AA) (3).....	(1)	(1)	(1)
Presente estudo	citologia colposcopia	85,7% 100%	78,5% 7,7%

(1) Dado não referido no trabalho. (2) O trabalho utilizou dois critérios de identificação das lesões a olho nu; apresentado aqui apenas o baixo critério (vide texto). (3) AA=ácido acético.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal deste estudo é testar a hipótese de que a inspeção com ácido acético e lugol possa ser um método alternativo de *screening* para câncer de colo uterino.

Como já foi demonstrado anteriormente, uma das qualidades principais de um teste de *screening* é a sua sensibilidade, pois todas as pacientes que forem diagnosticadas como negativas não terão nenhuma avaliação posterior. Por outro lado, o teste de *screening* não deverá ser o diagnóstico final de uma doença. Pelo contrário, ele selecionará quais as pacientes que necessitam de uma melhor avaliação, buscada por outro método mais específico.

O exame citopatológico de colo uterino é o método de *screening* para câncer cervical mais difundido no Mundo inteiro, seja pela sua facilidade de coleta, pelo manuseio e pelos custos. Apesar disso, ele não é um método que detecta 100% dos casos. Várias publicações têm demonstrado casos de câncer de colo uterino após citologia negativa.

Mitchell e Gilles (1996, 164: 270-273) apontam um índice de 2,54/100.000 mulheres com diagnóstico de câncer cujo citopatológico foi negativo nos últimos três anos. A sensibilidade do exame é influenciada por vários fatores, nos quais estão incluídos: a coleta do material, a exposição do material na lâmina, a fixação, o transporte ao laboratório e a interpretação.

A coleta do material é apontada como o principal problema para o exame citopatológico, representando 53–90% de todos os casos de falsos-negativos (Hutchison; Isenstein; Goodeman *et al.*, 1994, 101: 215-219).

O estudo realizado por Buntix; Browsers (1996, 313: 1285-90), recomenda a utilização da combinação de qualquer tipo de espátula de madeira com o *cytobrush* ou *swab*, espátula com ponta ou escova cervical, para que os erros de coleta sejam minimizados. Apesar destes fatos, a realidade é que, na grande maioria das vezes, principalmente em países em desenvolvimento, os custos de um programa de *screening* levam à utilização da espátula de Ayre, uma espátula de madeira que possui a ponta arredondada e não aguda, o que dificulta por vezes a coleta de material.

No presente estudo, coletou-se material com a espátula de Ayre e, quando esta não oferecia material adequado ao exame, procedia-se nova

coleta com a ponta da espátula modificada. Esta modificação consistia no simples ato de quebrá-la, tornando sua extremidade mais aguda, permitindo que ela fosse introduzida eficazmente no canal cervical.

Como cerca de 55% das lesões ocorrem na junção escamo-colunar — zona de transição do epitélio vaginal para a mucosa cervical — é necessário que se colete material representativo desta área (Rivoire; Monego; Dos Reis, 1997, p.186-193).

Tomando-se, então, o exame citopatológico de colo uterino como padrão-ouro, apesar de suas limitações, obteve-se uma sensibilidade da inspeção (Iugol e ácido acético em conjunto) de 85,7% e especificidade de 78,5%, valores que indicam a inspeção como um bom método de *screening*, nesta comparação. Nos estudos anteriormente citados, a inspeção comparada diretamente ao citopatológico alcançou apenas 19,4% de sensibilidade.

Ao analisar-se qual a solução mais adequada para ser aplicada para a inspeção, ácido acético e Iugol apresentaram uma concordância de 92%, sendo que o Iugol apresentou maior sensibilidade (85,7%) que o ácido acético (71,4%), quando comparados à citologia.

A utilização das soluções conjuntamente não aumentou a sensibilidade da inspeção, podendo ser realizada somente através da aplicação de lugol para que se obtenha a mesma sensibilidade. Neste caso, é importante lembrar que a totalidade de estudos realizados sobre inspeção não utiliza o lugol, sendo que somente um o cita, sugerindo que seja avaliado como método de *screening*.

Apesar do exame citopatológico de colo uterino ser o padrão-ouro para método de *screening*, a colposcopia e a histologia apresentam-se como padrão-ouro de método diagnóstico de alterações malignas. A grande maioria dos artigos publicados utiliza-se destes dois exames como *gold-standard* ao se testar uma nova modalidade de diagnóstico.

Sendo assim, ao compararmos o exame citopatológico com colposcopia, obteve-se sensibilidade de 42,90% e especificidade de 92,30%. Apesar de não haver um ponto de corte limítrofe que indicasse qual era o nível de sensibilidade aceitável, os valores encontrados neste trabalho são extremamente baixos. A especificidade, ao contrário, apresenta-se adequada, ou seja, são poucos os casos de falsos-positivos. Já a inspeção, quando comparada à colposcopia, mostra sensibilidade de 100% e especificidade de 7,70% (estes últimos valores não alcançaram significância

estatística, mas sugerem uma tendência). A baixa especificidade é obviamente decorrente do grande número de falsos-positivos: um total de 12% das pacientes estudadas foram encaminhadas à colposcopia, por apresentarem inspeção alterada e, ao realizarem o exame, não apresentaram nenhum achado colposcópico significativo.

A inspeção, por seu baixo custo, pode representar uma diminuição de 70%, ou mais, nos gastos com exames citopatológicos aos Sistema Público de Saúde.

Outro aspecto importante a ressaltar, é que o *screening* de câncer do colo uterino através de inspeção, incluindo seus falsos-positivos e falsos-negativos, custa para os cofres públicos R\$ 2,24 por paciente, enquanto que o *secreening* pela técnica de citopatologia resulta na despesa de R\$ 6,71 por indivíduo.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

1. O presente estudo demonstrou sensibilidade de 42,9% em detectar câncer de colo uterino, em relação ao exame citopatológico.
2. A inspeção, neste estudo, aumentou em quase 60% a sensibilidade do *screening* para lesões cervicais baseado em exames citopatológicos, mostrando uma sensibilidade de 100%.
3. Sugere-se a utilização somente de lugol na inspeção, já que a utilização de ácido acético não aumentou a sensibilidade do método. Sendo que esta pode ser recomendada para locais onde o exame citopatológico de colo uterino seja de difícil acesso.
4. A inspeção, por seu baixo custo, pode representar uma diminuição de 70%, ou mais, nos gastos em citopatológicos ao Sistema público de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON, G. H. *Cervical cancer screening [letter]* . CMAJ, 157:1514, 1997, Dec 1.
2. BLOCK B.; BRANHAM R. A. *Efforts to improve the follow-up of patients with abnormal Papanicolaou. Test results [see comments]. Primary Care Institute, Shadyside Hospital, Pittsburgh, PA, USA. J Am Board Fam Pract, 11:1-11, 1998, Jan-Feb.*
3. BOLETÍN DE LA OFICINA SANITARIA PANAMERICANA. *Revista da Organización Panamericana de la Salud*, vol. 121, N° 6, 1996, p. 582-585.
4. BOLICK, D. R.; HELLMAN, D. J. *Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. Reference Pathology Services, Murry, Utah 84107, USA. Acta Cytol, 42:209-13, 1998, Jan-Feb.*
5. BORUM, M.L. *Cancer screening in women by internal medicine resident physicians. George Washington University Medical Center, Washington, DC 20037, USA. South Med J, 90:1101-5, 1997, Nov.*
6. BOSCH, F. X.; DE SANJOSÉ, S.; CASTELLSAGUÉ, X. et al. *Geographical and social patterns of cervical cancer incidence. New development in cervical cancer screening and prevention. Cambridge: Blackwell Science, 1997, p.23-33.*
7. ___ et al. *Importance of the human papillomavirus endemicity in the incidence of cervical cancer: an extension of the hypothesis on sexual behavior. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent. 1994, 3: 375-379.*

8. ____ et al. *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J. Natl. Cancer Inst.*, 1995, 87: 796-802.
9. BRASIL. Ministério da Saúde, INCA/Pro-Onco. *Cancer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional*. Rio de Janeiro, 1992, p.35.
10. BRINTON, L. A. et al. *Cigarette smoking and invasive cervical cancer. J. Am. Med. Assoc.*, 1986, 255: 3265-3269.
11. _____. *Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. J. Natl. Cancer Inst.*, 1987, 79: 23-30.
12. BRODERS, A. C. *Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. JAMA*, 1932, 99: 1670-1674.
13. BRUMINI, R. (ed.). *Câncer no Brasil: Dados histopatológicos – Cancer in Brazil: Histopathologic Data 1976-1980*. Ministério da Saúde – Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Rio de Janeiro, 1982, p.480.
14. BUNTIX, F; BROWERS, M. *Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears. B M J*, 1996, 313: 1285- 90.
15. CECCHINI, S. B.; BONARDI, R.; MAZZOTTA, A. et al. *Testing cervicography and cervicospopy as screening tests for cervical cancer. Tumori*, 1993, 79: 22-25.
16. CECCHINI, S.; BONARDI, R.; IOSSA, A.; ZAPPA, M.; CIATTO, S. *Comparing two modalities of management of women with cytologic evidence of squamous or glandular atypia: early repeat cytology or colposcopy. Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze, Italy. Tumori*, 83:732-4, 1997, Jul-Aug.
17. CHAVEZ, L. R.; HUBBELL, F. A.; MISHRA, S. I.; VALDEZ, R. B. *The influence of fatalism on self-reported use of Papanicolaou smears. Department of Anthropology, University of California, Irvine 92697, USA. Am J Prev Med*, 13:418-24, 1997, Nov-Dec.
18. _____. *Colposcopy as a primary screening test for cervical cancer. Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Florence, Italy. Tumori*, 83:810-3, 1997, Sep- Oct.

19. CLAVEL, C. et al. *Comparative analysis of human papillomavirus detection by hybrid capture assay and routine cytologic screening to detect high-grade cervical lesions.* Laboratoire Pol Bouin, CHU de Reims, France. *Int J Cancer*, 75:525-8, 1998, Feb 9.
20. CONFORTINI, M. et al. *Analysis of false-negative and underreported smears in the Florence district screening program for cervical carcinoma.* Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Florence University, Italy. *Tumori*, 83:880-3, 1997, Nov-Dec.
21. CUZICK, J.; MEIJER, C. J.; WALBOOMERS, J. M. *Screening for cervical cancer [letter].* *Lancet*, 351:1439-40, 1998, May 9.
22. CLARKE, E. A.; HATCHER, J.; McKEOWN-EYSSEN, G. E. & LICKRISH, G. M. *Cervical dysplasia: Association with sexual behavior, smoking, and oral contraceptive use?* *Am. J. Obstet Gynecol.*, 1985, 151: 612-616.
23. _____. *Screening for cervical cancer [letter].* *CMAJ*, 158:301-2, 1998, Feb 10.
24. CLARKE, H. F.; JOSEPH, R.; DESCHAMPS, M.; HISLOP, T.G.; BAND, P. R.; ATLEO, R. *Reducing cervical cancer among First Nations women.* Registered Nurses Association, British Columbia, Vancouver. *Can Nurse*, 94:36-41, 1998, Mar.
25. COUtlÉE, F.; MAYRAND, M. H.; PROVENCHER, D.; FRANCO, E. *The future of HPV testing in clinical laboratories and applied virology research.* Departement de Microbiologie, Université de Montréal, QC, Canada. *Clin Diagn Virol*, 8:123-41, 1997, Aug.
26. EL M'RINI, T. et al. *[Estimation of the treatment cost of cervical cancer].* *Registre des Tumeurs du Doubs, Hôpital St Jacques, CHU Besançon.* *Rev Epidemiol Sante Publique*, 45:508-15, 1997, Dec.
27. FERENCZY, A.; WINKLER, B. *Cervical intraepithelial neoplasia and condyloma.* In: Kurman, R. J. (ed.). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* New York: Springer Verlag, 1989, p.184-191).
28. FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. *Epidemiologia Clínica, Elementos Essenciais.* Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.

29. - FRAME, P.S.; FRAME, J. S. *Determinants of cancer screening frequency: the example of screening for cervical cancer. Tri-County Family Medicine Program, Cohocton, NY, USA. J Am Board Fam Pract, 11:87-95, 1998, Mar-Apr.*
30. GADELHA, M. I. P., et al. *Câncer: Um problema de Saúde Pública no Brasil. JBM, 1992, 63(1): 38-46.*
31. GILL, J. M.; MCCLELLAN, S.A. *Improving preventive care for women: impact of a performance improvement program in a family practice office. Department of Family and Community Medicine, Christian Care Health Services, Wilmington, DE, USA. Del Med J, 70:11-6, 1998, Jan.*
32. GORDON, N.P.; RUNDALL, T.G.; PARKER, L. *Type of health care coverage and the likelihood of being screened for cancer. Division of Research, Kaiser Permanente, Oakland, California 94611-5714, USA. Med Care, 36:636-45, 1998, May.*
33. GRAM, I. T.; MACALUSO, M.; STALSBERG, H. *Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade III, and cancer of the cervix uteri following a negative Pap-smear in an opportunistic screening. Institute of Community Medicine, University of Tromsø, Norway. Acta Obstet Gynecol Scand, 77:228-32, 1998, Feb.*
34. GREENBERG, E. R.; VESSEY, M.; McPHERSON, K. & YATES, D. *Cigarette smoking and cancer of the uterine cervix. Br. J. Cancer, 1985, 51: 139-141.*
35. GREIMEL, E. R.; GAPPMAYER; LÖCKER, E.; GIRARDI, F. L.; HUBER, H. P. *Increasing women's knowledge and satisfaction with cervical cancer screening. Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Graz, Austria. J Psychosom Obstet Gynaecol, 18:273-9, 1997, Dec.*
36. GUSTAFSSON, L.; POTEN, J.; ZACK, M. et al. *International Compararision of Screening Effects on Cancer of theCervix Uteri, 1996.*
37. _____. *International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. Department of Cancer Epidemiology, University Hospital, Uppsala, Sweden. Cancer Causes Control, 8:755-63, 1997, Sep.*

38. HARRIS, R. W. C.; BRINTON, L. A.; COWDELL, R. H., et al. *Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. Br. J.Cancer, 1980, 42:359-369.*
39. HEISER, N. A.; PETER, R. F. *Improving the delivery of clinical preventive services to women in managed care organizations: a case study analysis [see comments]. Mathematica Policy Research, Inc, Washington. Jt Comm J Qual Improv, 23:529-47, 1997, Oct.*
40. HERMES, R. P. et al. *Do general practices adhere to organizational guidelines for effective cervical cancer screening? Centre for Quality of Care Research (WOK), University of Nijmegen, The Netherlands. Fam Pract, 15:112-8, 1998, Apr.*
41. HERRERO, R. et al. *Design and methods of a population-based natural history study of cervical neoplasia in a rural province of Costa Rica: the Guanacaste Design and methods of a population-based natural history study of Project. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France Rev Panam Salud Publica, 1:362-75, 1997, May.*
42. HUTCHISON, M. L.; ISENSTEIN, L. M.; GOODEMAN, A. et al. *Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostics accuracy using the Thin Prep processor. Am. J. Pathol., 1994, 101: 215-219.*
43. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. *Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil em 1997. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, Coordenação de Câncer/Pro-Onco, 1997.*
44. JAYANT, Ki et al. *Early detection of cervical cancer by visual inspection: a population: a population-based study in Rural India. Int. J. Cancer 1996, 68: 770-773.*
45. JOHNSON, A. M.; WADSWORTH, J.; WELLINGS, K. et al. *Sexual attitudes, lifestyles and HIV risk. Nature, 1992, 360: 410-412.*
46. KOTTKE, T. E.; TRAPP, M. A. *The quality of Pap test specimens collected by nurses in a breast and cervical cancer screening clinic. Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55905, USA. - Am J Prev Med, 14:196-200, 1998, Apr.*
47. LAUMANN, E. O.; GAGNON, J. H.; MICHAEL, R. S. et al. *The Social Organization of Sexuality. Chicago: University of Chicago Press, 1994.*

48. LEIMAN, G. *Project Screen Soweto — a planned cancer screening programme in a high risk population*. *S. Afr. Med. J.*, 1987, 2: 61-68.
49. LINDER J. A. *Decade has passed...the Pap smear and cervical cancer [editorial; comment]*. *Am J Clin Pathol*, 108:492-8, 1997, Nov.
50. LONDHE, M.; GEORGE, S. S.; SESHADRI, L. *Detection of CIN by naked eye visualization after application of acetic acid*. Department of Obstetrics and Gynecology, Christian Medical College Hospital, Vellore, India. *Indian J Cancer*, 34:88-91, 1997, Jun.
51. LÓRINCZ, A. T., *Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection*. In: LÓRINCZ, Reid R. (ed.) *Human Papillomavirus*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996.
52. MARCUS, A. C.; CRANE, L. A. *A review of cervical cancer screening intervention research: implications for public health programs and future research*. AMC Cancer Research Center, Denver, Colorado 80214, USA. *Prev Med*, 27:13-31, 1998, Jan-Feb.
53. MASOOD, S. *Why women still die from cervical cancer*. Department of Pathology, University of Florida Health Science Center, Jacksonville, USA. *J Fla Med Assoc*, 84:379-83, 1997, Aug-Sep.
54. MCGOOGAN, E. et al. *Cell preparation methods and criteria for sample adequacy*. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial*. Department of Pathology, University of Edinburgh, Scotland. *Acta Cytol*, 42:25-32, 1998, Jan-Feb.
55. MEGEVAND, E.; DENNY, L.; DEHAECK, K. et al. *Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening*. *Obstetrics & Gynecology*, 1996, 88:386
56. MELBYE, M.; BIGGAR, R. J.. *Interactions between persons at risk for AIDS and the general population in Denmark*. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 135: 593-602.
57. MILER, A. B. *Cervical Cancer Screening Programmes, Managerial Guidelines*. World Health Organization, Geneva, 1992.
58. MITCHELL, H. S.; GILES, G. *Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology*. *Med. J. Aust.*, 1996, 164: 270-273.

59. MITCHELL, H. S. et al. *Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis*. Department of Gynecologic Oncology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston 77030, USA. *Obstet Gynecol*, 91:626-31, 1998, Apr.
60. MONNET, E. et al. *Knowledge and participation of general practitioners in cervical cancer screening: survey in a French pilot area*. Department of Public Health, Faculty of Medicine and Pharmacy, Besançon, France. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 46:108-14, 1998, Mar.
61. MONSONEGO, J. *Papillomavirus in human pathology. Italy: Christengraf*, 1995, p. 533-539.
62. MOYO, I. M. et al. *Evaluation of cervical cancer screening programme in the Harare City Health Department, Zimbabwe*. University of Zimbabwe, Medical School, Avondale, Harare, Zimbabwe. *Cent Afr J Med*, 43:223-5, 1997, Aug.
63. MUÑOZ, N.; BOSH, F. X. *Epidemiology of Cervical Cancer*. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1989, p.9-39.
64. _____. *Cervical cancer and human papillomavirus: epidemiological evidence and perspectives for prevention*. Unit of Field and Intervention Studies, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. *Salud Publica Mex*, 39:274-82, 1997, Jul-Aug.
65. NAUD, Paulo S. V. *Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993, 318p.
66. NUOVO, J.; MELNIKOW, J.; HUTCHISON, B.; PALIESCHESKEY, M. *Is cervicography a useful diagnostic test? A systematic overview of the literature*. Department of Family Practice, School of Medicine, University of California, Davis, Sacramento 95817, USA. *J Am Board Fam Pract*, 10:390-7, 1997, Nov-Dec.
67. OTTAVIANO, M.; LA TORRE, P. *Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 143: 139-142.
68. PALM, B. T. et al. *The effect of the family physician on improving follow-up after an abnormal PAP smear*. Department of Pathology, University

- of Nijmegen, The Netherlands. *Int J Qual Health Care*, 9:277-82, 1997, Aug.
69. PARKIN, D. M.; LAARA, E. & MUIR, C. S. *Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. Inst. J. Cancer*, 1988, 41: 184-197.
 70. _____. *The Epidemiological Basis for Evaluating Screening Policies. New developments in cervical cancer screening and prevention. Cambridge: Blackwell Science*, 1997, p.51-69.
 71. PAPANICOLAU, G. N.; TRAUT, H. F. *Diagnosis of Uterine Cancer by Vaginal Smear. New York: Commonwealth Fund.*, 1943.
 72. PASKETT, E. D.; RUSHING, J.; D'AGOSTINO, R. JR.; TATUM, C.; VELEZ, R. *Cancer screening behaviors of low-income women: the impact of race. Department of Public Health Services, Bowman Gray School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157-1063, USA. Womens Health*, 3:203-26, 1997, Fall-Winter.
 73. PETE, I.; TÓTH, V.; BÖSZE, P. *The value of colposcopy in screening cervical carcinoma. Department of Gynecologic Oncology, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary. Eur J Gynaecol Oncol*, 19:120-2, 1998.
 74. PETERS, R. K., et al. *Risk factors for invasive cervical cancer among latinans and non-latinans in Los Angeles country. J. Natl. Cancer Inst.*, 1986, 77: 1063-1077.
 75. RAFFLE AG. *Deaths from cervical cancer began falling before screening programmes were established [letter]. BMJ*, 315:953-4, 1997, Oct 11.
 76. REEVES, W. C.; BRINTON, L. A.; BRENES, M. M., et al. *Case-control study of cervical cancer in Herrera Province, Republic of Panama. Inst.J. Cancer*, 1985, 36: 55-60.
 77. ____ et al. *Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. N. Engl. J. Med.*, 1989, 320:1437-1441.
 78. RICHART, R. M. et al. *Human papillomavirus. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia Presbyterian Medical Center, New York, New York 10032, USA. Acta Cytol*, 42:50-8, 1998, Jan-Feb.

79. RIVOIRE, W.A.; MONEGO, H. I.; DOS REIS, R. *et al.* Neoplasias malignas do colo uterino. Rotinas em ginecologia. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p.206-214.
80. ____ *et al.* Neoplasias malignas de colo uterino. Rotinas em ginecologia. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993, p.257-283.
81. _____. Neoplasia intra-epitelial cervical. Rotinas em ginecologia. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p.186-193.
82. SANKARANARAYANAN, R.; PISANI, P. *Prevention Measures int the Third World: Are They Practitical? New developments in cervical cancer screening and prevention.* Cambridge: Blackwell Science, 1997, p.70- 83.
83. SCHAFFER, P. [*Screening of cervical cancer, an action of public health, a problem of society*]. *Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, Faculté de Médecine, Strasbourg. Bull Acad Natl Med, 181:1407-12;discussion 1413, 1997, Oct.*
84. SCHIFFMANN, M. H. *et al.* *Biochemical Epidemiology of cervical neoplasia: Measuring cigarette smoke constituents in the cervix.* *Cancer Res.*, 1987, 47: 3886-3888.
85. SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B. Bases Clínico-Epidemiológicas das Conduas Terapêuticas. Medicina Ambulatorial. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996, p.35-42.
86. _____. O Método Epidemiológico na Conduta e na Pesquisa Clínica. *Epidemiologia e Saúde.* Rio de Janeiro: Medsi, 1993, p.185-207.
87. SEGHGAL, A.; SINGH, V.; BHAMBHANI, S. *et al.* *Screening for cervical cancer by direct inspection.* *The Lancet*, 1991, 338:282-83.
88. SERAFINI, M. *et al.* *The cancer registry in the monitoring of cervical screening practice: the neglected value of the Pap smear in patients diagnosed with CIN3 on biopsy.* *Romagna Cancer Registry, Medical Oncology Department, Luigi Pierantoni Hospital, Forlí, Italy. Eur J Cancer Prev, 7:45-9, 1998, Feb.*
89. SIERRA, R.; PARKIN, D. M.; BARRENTES, R. *et al.* *Cancer in Costa Rica. Tehnical Report N° 1.* Lyons: *International Agency for Research on Cancer*, 1988.

90. SINGH, V.; SEHGAL, A.; LUTHRA. *Screening for cervical cancer by direct inspection*. *BMJ*, 1992, 304: 534-536.
91. SLAWSON, D. C.; BENNET, J.H., HERMAN, J. M. *Are Papanicolaou smears enough? Acetic acid washes of the cervix as a adjunctive therapy: a HARNET study*. *J. Fam. Pract*, 1992, 35: 271-277.
92. SYMONDS, R. P. *Screening for cervical cancer: different problems in the developing and the developed world*. *Beatson Oncology Centre, Western Infirmary, Glasgow, UK. Eur J Cancer Care (Engl)*, 6:275-9, 1997, Dec.
93. USMAN, F.; HAMMOND, R. *Cervical screening: management of patients referred for colposcopy with smear abnormalities less severe than dyskaryosis*. *Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital, Nottingham, UK. Cytopathology*, 9:100-6, 1998, Apr.
94. VAN LE, L.; BROECKHUIZEN, F. F.; JANZER-STEELE, R. et al. *Acetic acid visualizations on the cervix to detect cervical dysplasi*. *Obstetrics & Gynecology*, 1993, 81: 293-295.
95. VAN NIEKERK et al. *Colposcopy, cervicography, speculoscopy and endoscopy*. *International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol*, 42:33-49, 1998, Jan-Feb.
96. VASSILAKOS, .P; DE MARVAL, F.; MUÑOZ, M. *[Screening of cervical cancer, false negative smears (letter)]*. *Rev Med Suisse Romande*, 118:97, 1998, Jan.
97. VIIKKI, M.; PUKKALA, E.; HAKAMA, M. *Bleeding symptoms and subsequent risk of gynecological and other cancers*. *Tampere School of Public Health, University of Tampere, Finland. Acta Obstet Gynecol Scand*, 77:564-9, 1998, May.
98. VILLA, L.. L.; FRANCO, E. L.. *Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil*. *J. Natl Inst.*, 1989, 81: 332-340.
99. VOOIJS, G. P. et al. *Computerized training and proficiency testing*. *International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert*

Conference and Tutorial. Faculty of Medical Sciences, Nijmegen, The Netherlands. Acta Cytol, 42:141-7, 1998, Jan-Feb.

100. WAGNER, J. L. *Cost-effectiveness of screening for common cancers. Section of Health Services Evaluation, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. Cancer Metastasis Rev, 16:281-94, 1997, Sep-Dec.*
101. WEINTRAUB, D. *[Screening of cervical cancer, false negative vaginal smears (letters)] .Rev Med Suisse Romande, 117:921, 1997, Nov.*
102. WESLEY, R.; SANKARANARAYANAN, R.; MATHEW, B. *et al. Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. BR. J. Cancer, 1997, 75: 436-440.*
103. ZAPATA, J. S.; HERNANDEZ, A. CASTELLANOS, R. *et al. Cancer en Puerto Rico 1990. Departamento de Salud de Puerto Rico, 1992.*

ANEXO 1

**PROTOCOLO DETECÇÃO PRECOCE DE LESÕES CERVICAIS
PRECURSORAS E PROGRAMA DE PREVENÇÃO DE CÂNCER DE COLO
UTERINO EM PORTO ALEGRE, BRASIL**

Número de identificação no estudo _____

Data: ___ / ___ / ___

Grupo de início:

(a) Inspeção de colo uterino (b) Exame citopatológico de colo uterino

IDENTIFICAÇÃO

1. Nome: _____
2. Prontuário: _____
3. Endereço: _____
4. Data de nascimento: _____ 5. Raça: _____
6. Estado civil: _____
7. Escolaridade: _____
8. Ocupação: _____

INFORMAÇÕES PREGRESSAS

9. Idade de início das relações sexuais: _____
10. Número de parceiros sexuais diferentes desde a primeira relação sexual: _____
11. Fumante: (a) sim, atualmente (b) sim, no passado (c) nunca
12. Se fumante no passado, há quantos anos parou? _____
13. Quantos cigarros por dia você fuma/fumou? _____
14. Por quantos anos você fuma/fumou? _____
15. Gestações: ___ Partos normais: ___ Cesarianas: ___ Abortos: ___
16. Qual método contraceptivo você utiliza? _____
17. Já teve alguma destas doenças: sífilis, gonorréia, condiloma-HPV, herpes genital, molusco, tricomoníase, vaginose, *chlamydia*, *mycoplasma*, cancro mole, linfogranuloma venéreo, dovanose? (a) sim (b) não

ACHADOS CLÍNICOS

18. Exame citopatológico de colo uterino: _____
19. Inspeção com ácido acético: (a) normal (b) alterada
20. Inspeção com lugol: (a) normal (b) alterada
21. Colposcopia: _____
22. Biópsia: _____

ANEXO 2

TERMO DE COMPROMETIMENTO

DETECÇÃO PRECOCE DE LESÕES CERVICAIS PRECURSORAS E PROGRAMA DE PREVENÇÃO DE CÂNCER DE COLO UTERINO EM PORTO ALEGRE, BRASIL

Número do protocolo: _____

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Pesquisador responsável: Dr. Paulo Naud

Nome da paciente: _____

1. JUSTIFICATIVA E OBJETIVO DESTE ESTUDO

Já está bastante comprovada a importância do exame do colo uterino como maneira de prevenir câncer neste local. Esta prevenção tem sido feita através da sua visualização após a aplicação de líquidos como o lugol e o ácido acético e através da coleta de um raspado feita com uma pequena espátula de madeira que é posteriormente examinado em laboratório.

Na verdade, não se sabe qual é a contribuição individual de cada um destes tipos de exame (visualização e raspado) e existem especialistas na área que acreditam que a visualização do colo do útero com lugol e ácido acético sejam tão bons, ou até melhores, que o raspado.

A proposta deste estudo é avaliar estes métodos individualmente em nosso meio e identificar qual a contribuição dos mesmos para o rastreamento do câncer de colo de útero na população.

2. ROTINA DE ATENDIMENTO

Toda a mulher que vem em busca de atendimento com o objetivo de fazer exames para prevenção do câncer de colo de útero no ambulatório de ginecologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, faz um exame ginecológico que consiste em coletar material do colo através do raspado e em visualizar o colo após a aplicação de lugol e ácido acético. A diferença das consultas deste estudo e das consultas normais do ambulatório está no fato de que, se você concordar em participar, estes dois tipos de exames (raspado e visualização) serão realizados em dias separados. Além disso, existirão dois grupos:

- ◆ GRUPO 1 - faz uma entrevista e visualização na primeira consulta, sendo que o raspado de colo de útero é realizado na segunda consulta;
- ◆ GRUPO 2 - faz entrevista e raspado na primeira consulta, sendo que a visualização é realizada na segunda consulta.

A escolha de qual grupo você fará parte é realizada através de sorteio e a chance de você participar de um deles é de 50%.

Caso exista alguma alteração nestes exames, você poderá ser submetida a "colposcopia", que nada mais é do que a visualização do local através de uma lente de aumento, um procedimento normalmente utilizado em ambulatórios de ginecologia.

Algumas mulheres têm alterações ao exame que necessitam ser melhor estudadas e para tanto pode haver a necessidade de se retirar uma pequena amostra da região comprometida para ser analisada em laboratório. Se necessário, receberá o tratamento adequado para o problema.

Voltamos a salientar que a única diferença dessa pesquisa e o atendimento normal do ambulatório é que você realizará a visualização e o raspado do colo do útero em dias separados.

3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Os riscos e desconfortos são aqueles associados aos exames ginecológicos de rotina, ou seja, sintomas locais e desconforto na realização do exame. Pequeno sangramento eventual poderá ocorrer.

4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTES ESTUDO

Embora se possa ter uma resposta favorável com os resultados diretamente direcionada a você, as suas conclusões poderão beneficiar no futuro indivíduos em situação semelhante à sua.

5. DIREITO DE DESISTÊNCIA

A sua participação no estudo é inteiramente voluntário. Você poderá desistir de participar a qualquer momento.

Caso você opte por não fazer parte do estudo, será atendida normalmente pelo ambulatório de ginecologia sem sofrer sanção alguma.

6. SIGILO

Os resultados do estudo serão discutidos com você. Toda e qualquer informação pessoal será considerada confidencial e utilizada apenas como finalidade científica, sendo sua identidade mantida em sigilo.

7. SEGURANÇA

Os resultados dos exames dos dois grupos serão acompanhados por médicos do ambulatório de ginecologia para garantir a segurança dos participantes.

Se por acaso durante o tempo de acompanhamento ficar claro que uma das formas de exame ginecológico é superior à outra, o estudo será interrompido e será oferecido somente o melhor método.

8. DÚVIDAS

_____, pesquisador associado, discutiu essas informações comigo e ofereceu-se para esclarecer minhas dúvidas. Se me ocorrerem outras perguntas no decorrer do estudo, poderei contatá-lo através do telefone _____ ou procurar o Dr. Paulo Naud, coordenador do estudo, no telefone (051) 331 6699, ramal 2103.

9. CONSENTIMENTO

Após ter lido e compreendido as informações acima, foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas esclarecendo assim minhas dúvidas. Através deste instrumento, tomo parte voluntariamente no presente estudo.

Assinatura da participante

Assinatura do investigador responsável.

GLOSSÁRIO

HPV	-	Papilomavírus humano
PCR	-	Reação em cadeia de polimerase
DNA	-	Ácido desoxirribonuclêico
LARC's	-	Agência Internacional para Pesquisa em Câncer
NIC I	-	Neoplasia intracervical grau I
NIC II	-	Neoplasia intracervical grau II
NIC III	-	Neoplasia intracervical grau III
CP	-	Exame citopatológico. No texto refere-se a exame citopatológico de colo uterino.
SCREENING	-	Rastreamento
INCA	-	Instituto Nacional do Câncer
HCPA	-	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
AGO-HCPA	-	Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

- JEC - Região da junção do epitélio escamoso com o epitélio colunar.
- SPSS - Programa de análise de dados Statistical Package for Social Sciences
- DIU - Dispositivo Intra-Uterino.