

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ELIANA DIAS PEREIRA CISMER

Citologia oncótica e inspeção visual como métodos para triagem de lesões  
cervicais

Maringá  
2014

ELIANA DIAS PEREIRA CISMER

Citologia oncótica e inspeção visual como métodos para triagem de lesões  
cervicais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da  
Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.  
Área de Concentração: Saúde Humana

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Marisa Pelloso

Maringá  
2014

### Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

C579c	<p>Cisner, Eliana Dias Pereira Citologia oncótica e inspeção visual como métodos para triagem de lesões cervicais / Eliana Dias Pereira Cisner. -- Maringá, 2014. 53 f.</p> <p>Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Marisa Pelloso. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2014.</p> <p>1. Câncer do colo do útero. 2. Esfragaço vaginal. 3. Citologia. 4. Ácido acético. 5. Rastreamento da lesão pré-cancerosa. I. Pelloso, Sandra Marisa, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.</p> <p>CDD 22.ed. 616.99466</p>
-------	---

# FOLHA DE APROVAÇÃO

ELIANA DIAS PEREIRA CISMER

Citologia oncótica e inspeção visual como métodos para triagem de lesões cervicais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

## COMISSÃO JULGADORA

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Marisa Pelloso  
Universidade Estadual de Maringá (Presidente)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vania Ramos Sella Da Silva  
Universidade Estadual de Maringá

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Edilaine Lopes Consolaro  
Universidade Estadual de Maringá

Aprovada em: 27 de março de 2014.

Local de defesa: Sala 01, Bloco 126, *campus* da Universidade Estadual de Maringá

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus amados filhos, aos quais sou e faço tudo o que posso e que muito foram privados de minha atenção e dedicação para a conclusão deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que me deu a vida e é o sustento de todos os meus passos;  
aos meus pais, Jussie e Lourdes, que me deram a vida, encaminharam-me nos estudos e apoiaram-me em todos os momentos da minha formação acadêmica e profissional;

à minha mãe, Lourdes, em especial, que, na fase final deste trabalho, foi essencial para a conclusão, pois cuidou dos meus bens mais preciosos, meus filhos. Muito obrigada mãe, te amo muito;

à minha irmã, Cristiana, em particular, que me incentivou a continuar e continuar e continuar todas as vezes que eu quis desistir. Obrigada pelo exemplo de força e dedicação que me passou todos os dias, sem você eu não teria conseguido chegar ao final dessa caminhada. Muito, muito obrigada. Te amo demais;

ao meu esposo, Ademir, que esteve ao meu lado em todos os momentos, ajudando-me nas tarefas domésticas e nos cuidados com nossos filhos;

às colegas de grupo de estudo: Sheila, Cátia, Tiara e Angela, que tanto contribuíram com este trabalho;

às colegas, Angela e Cátia, que foram importantíssimas na finalização desta dissertação;

à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Consolaro e toda sua equipe de laboratório, por seu trabalho e dedicação incansáveis;

à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Dalva, que com sua competência e profissionalismo muito me ensinou nesta jornada. A você meu carinho e respeito;

à orientadora professora Dr<sup>a</sup>. Sandra, que teve paciência para esperar o meu tempo. A você meu carinho, gratidão e respeito;

à Fundação Araucária e CNPq, pelo financiamento do projeto.

## EPÍGRAFE

### **O PODER DA PALAVRA**

Uma palavra descuidada pode provocar uma  
briga.

Uma palavra cruel pode arruinar uma vida.

Uma palavra amarga pode instilar o ódio.

Uma palavra brutal pode atingir e matar.

Uma palavra bondosa pode deixar o caminho  
mai suave.

Uma palavra alegre pode iluminar o dia.

Uma palavra oportuna pode diminuir a tensão.

Uma palavra amorosa pode ser cura e bênção.

(Autor desconhecido)

## Citologia oncótica e inspeção visual como métodos para triagem de lesões cervicais

### RESUMO

O câncer cervical (CC) é o segundo tumor mais frequente na população feminina, precedido pelo câncer de mama. A principal característica do CC é ser detectado precocemente. Muitos são os fatores socioeconômico-culturais e de risco coadjuvante que podem contribuir para o desenvolvimento do CC, entretanto o fator de maior risco é a infecção pelo *Papillomavírus* humano. O rastreamento adequado de mulheres na faixa etária de 25 a 65 anos pode reduzir em até 80% a mortalidade por CC, sendo o diagnóstico de cânceres iniciais e de lesões pré-cancerosas de grande importância. O rastreio da lesão pré-cancerosa é realizado a partir da utilização de testes de detecção das formas iniciais da doença, que podem levar também a alguns resultados falso positivos ou ainda falso negativos. O método padrão para triagem do CC e lesões cervicais em fase inicial para a população em massa é a colpocitologia oncótica (CO), sendo uma das estratégias públicas mais efetivas e de baixo custo. Contudo, outras técnicas como detecção do DNA do HPV, inspeção visual com ácido acético e com lugol têm sido utilizadas com sucesso. O presente estudo teve o objetivo de comparar o desempenho do rastreio para CC das usuárias do Sistema Único de Saúde de Maringá baseados na CO, inspeção visual com ácido acético (VIA) e lugol (VILI), tendo a colposcopia com biópsia dirigida como padrão ouro. Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo, de corte transversal e prospectivo com 459 mulheres que compareceram espontaneamente às Unidades Básicas de Saúde de Maringá no período de dezembro de 2011 a abril de 2013 para realização da CO de rotina. As pacientes realizaram o exame de CO, seguido por VIA e VILI. À alteração de qualquer dos testes, foram encaminhadas para colposcopia e biópsia, se necessário. Os dados foram analisados estatisticamente. Os resultados demonstraram que VIA foi positivo em 7,8% dos casos, VILI em 17,9% e 2,4% apresentaram exame de CO positiva. A colposcopia foi realizada em 40 mulheres, das quais sete tiveram biópsia positiva. Dessas biópsias, cinco (71,4%) foram positivas também para VIA, quatro (57,1%) para VILI e uma (14,3%) para o exame de CO. Sensibilidade para VIA, VILI e CO foi de 71,4%, 57,1% e 14,3%, respectivamente. Especificidade para VIA, VILI e CO foi de 90,9%, 84,8% e 81,8%, respectivamente. O valor preditivo positivo para VIA, VILI e CO foi de 61,9%, 45,4% e 15,7%, respectivamente, enquanto o valor preditivo negativo foi de 93,6%, 89,7% e 81,4%. Assim, dos exames analisados, VIA demonstrou melhor sensibilidade e especificidade,



seguida pelo VILI. Deste modo, o estudo indica que a utilização dos testes de inspeção visual com ácido acético e lugol, associados ao exame de citologia oncótica, especialmente no conjunto de ações desenvolvidas na atenção primária da saúde, contribuem para o diagnóstico precoce e conseqüentemente para o controle do CC. Portanto, considerando os resultados encontrados de boa sensibilidade e especificidade para VILI e VIA e ainda as vantagens como facilidade, rapidez, baixo custo e especialmente a leitura imediata do resultado do exame, o que facilita o tratamento já na primeira consulta, o presente estudo corrobora com outros ao mostrar que os testes avaliados têm grande utilidade para a melhoria dos programas de atenção à saúde da mulher, no que tange à possibilidade de um tratamento mais imediato que pode minimizar a perda dos casos alterados que não voltam para acompanhamento e tratamento das lesões.

**Palavras-chave:** Colo do útero. Esfregaço vaginal. Citologia. Ácido acético. Rastreamento.

## Cytology and visual inspection as methods for screening cervical injuries

### ***ABSTRACT***

Cervical cancer (CC) is the second most common tumor in females, preceded by breast cancer. The main feature of CC is that it may be detected early. Although there are many social, economic, cultural factors and joint risks that may contribute to the development of CC factors, the most relevant risk factor is infection by human papillomavirus. Proper screening of females between 25-64 years of age may reduce the mortality rate caused by cervical cancer by up to 80 % through the diagnosis of early cancers and pre-cancerous lesions. Screening for pre-cancerous lesions is performed by tests that detect early forms of the disease, although they may also lead to some results being a false-positive or false-negative. Standard method for screening cervical lesions and cervical cancer in their early stages for the population is the Pap Smear Method (cytology or CO), one of the most effective and cost-saving public strategies. However, other techniques, such as detection of HPV DNA, visual inspection with acetic acid and Lugol, have been used successfully. Current study compared cervical cancer screening performance by users of the Brazilian Health System in Maringá PR Brazil, using the CO method, visual inspection with acetic acid (VIA) and Lugol (VILI), and colposcopy and directed biopsy as standard. The quantitative, descriptive, cross-sectional, prospective study comprised 459 females who spontaneously attended the Basic Health Units of Maringá between December 2011 and April 2012 to perform CO routine Pap. The patients were examined by CO followed by VIA and VILI. If any of the tests had any alterations, they were referred to colposcopy and biopsy, when necessary. Data were analyzed statistically. Results showed that VIA was positive in 7.8% of cases; VILI in 17.9 % and CO in 2.4 % were positive. Colposcopy was performed in 40 females of whom 7 had positive biopsies. In the case of these biopsies, 5 (71.4 %) were also positive by VIA, 4 (57.1 %) by VILI and 1 (14.3%) by CO test. Sensitivity for VIA, VILI and cytology was 71.4 %, 57.1 % and 14.3 %, respectively, whereas specificity for VIA, VILI and cytology was 90.9 %, 84.8 % and 81.8 %, respectively. The positive predictive value for VIA, VILI and CO was 61.9 %, 45.4 % and 15.7 %, respectively, while the negative predictive value was 93.6 %, 89.7 % and 81.4 %. Out of the examination types analyzed, VIA showed better sensitivity and specificity, followed by VILI. Current study indicated that the use of visual inspection tests using acetic acid and lugol plus cytology examination, especially with the activities developed in primary health care, contributed towards early diagnosis and consequently CC control. When results of favorable

sensitivity and specificity for VIA and VILI and advantages such as simplicity, efficiency, low cost and especially the immediate reading of the examination result, which facilitates the processing at the first consultation, are taken into account, current investigation corroborates other tests to show that the reviewed tests were very useful for the improvement of women's health care programs, regarding the possibility of a more immediate treatment that would minimize the loss of altered cases which fail to return for follow-up and lesion treatment.

**Keywords:** Cervical. Vaginal smear. Cytology. Acetic acid. Screening.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1	Resultado do exame de VIA (ácido acético), VILI (lugol) e colpocitologia oncológica (CO), entre mulheres da Rede Básica de Saúde de Maringá - Paraná. 2014 .....	43
Tabela 2	Correlação do exame de VIA (ácido acético), VILI (Lugol) e colpocitologia oncológica (CO) com o resultado do exame de biópsia em mulheres da Rede Básica de Saúde de Maringá - Paraná. 2014 .....	44
Tabela 3	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo dos testes de triagem em mulheres da Rede Básica de Saúde. Maringá - Paraná. 2014 .....	45
Quadro 1	Distribuição das amostras alteradas, conforme resultados dos testes VIA, VILI, CO e biópsia realizados nas mulheres da Rede Básica de Saúde de Maringá - Paraná. 2014 .....	45

Dissertação elaborada e formatada conforme as normas da ABNT (Capítulo I e III) e da publicação científica (Capítulo II): *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* (Artigo 1) disponível em:  
<<http://www.apocpcontrol.org/>>.

## SUMÁRIO

1	<b>CAPÍTULO I</b> .....	14
1.1	INTRODUÇÃO .....	14
1.2	POLÍTICAS PÚBLICAS PARA SAÚDE DA MULHER NO BRASIL .....	15
1.3	FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER CERVICAL .....	16
1.3.1	<b>Infecção por HPV</b> .....	17
1.3.2	<b>Atividade sexual precoce</b> .....	18
1.3.3	<b>Tabagismo</b> .....	19
1.3.4	<b>Uso prolongado de anticoncepcional oral</b> .....	20
1.3.5	<b>Multiparidade</b> .....	20
1.3.6	<b>Doenças sexualmente transmissíveis</b> .....	21
1.4	MÉTODOS DE RASTREAMENTO .....	21
1.4.1	<b>Colpocitologia oncótica</b> .....	23
1.4.2	<b>Detecção do DNA de HPV</b> .....	24
1.4.3	<b>Inspeção visual do colo uterino com ácido acético (VIA)</b> .....	26
1.4.4	<b>Inspeção visual do colo uterino com lugol ou teste de Schiller (VILI)</b> .....	28
1.4.5	<b>Colposcopia</b> .....	29
1.5	JUSTIFICATIVA .....	29
1.6	OBJETIVOS .....	30
1.6.1	<b>Objetivo geral</b> .....	30
1.6.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	30
1.7	REFERÊNCIAS .....	31
2	<b>CAPÍTULO II</b> .....	38
2.1	ARTIGO CIENTÍFICO: CITOLOGIA ONCÓTICA E INSPEÇÃO VISUAL COMO MÉTODOS PARA TRIAGEM DE LESÕES CERVICAIS .....	38
3	<b>CAPÍTULO III</b> .....	53
3.1	CONCLUSÕES .....	53
3.2	PERSPECTIVAS FUTURAS .....	53

## CAPÍTULO I

### 1.1 INTRODUÇÃO

A mortalidade por câncer no mundo cresceu 20% na última década, alcançando 8,2 milhões somente em 2012, demonstrando a expansão da doença, principalmente nos países em desenvolvimento (TERRASSE ; GALDIN, 2013). Nestes países, os encargos financeiros e sociais do câncer continuam a aumentar pelo envelhecimento e crescimento da população mundial, e também de comportamentos cada vez mais evidentes de risco para o câncer. A mortalidade entre as mulheres nos países em desenvolvimento pelo câncer cervical (CC) representa 11% do total de mortes por câncer do sexo feminino (JEMAL et al., 2011).

Segundo a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), a estimativa para os países da América Latina e Caribe em 2010 foi de 67.801 novos casos de CC e 31.467 mortes (OPAS, 2011). As mortes por CC nas Américas representam uma grande perda econômica, acometendo desproporcionalmente mulheres pobres (OPAS/OMS, 2008). Isto é, a cura de mulheres com CC tende a ser menor nos países em desenvolvimento, possivelmente por uma combinação de fatores como diagnóstico tardio e tratamento padrão fora do tempo oportuno (JEMAL et al., 2011).

No Brasil, a taxa bruta de CC estimada para 2014 é de 15,33/100 mil mulheres, com cerca de 15.590 casos novos (BRASIL, 2014; INCA, 2014b). Para 2015 espera-se 20.669 casos novos de câncer de colo uterino, conforme relatório mundial de câncer (Globocan) 2012 (FERLAY et al., 2013).

O CC tem elevadas taxas de mortalidade no Brasil, constituindo-se em um importante problema de Saúde Pública. A série histórica divulgada pelo Ministério da Saúde contempla dados que vão de 1979 a 2005. Nesse período, as taxas de mortalidade ajustadas por idade passaram de 4,97 para 5,29 por 100.000 mulheres, apontando um acréscimo de 6,4% em 26 anos (BRASIL, 2008).

A principal característica do CC é poder ser detectado precocemente, antes da forma invasiva. Contudo, apresenta-se ainda como um permanente desafio para os gestores da saúde pública, especialmente nos países menos desenvolvidos, que concentram 83% dos casos e 86% dos óbitos do mundo (GAMARRA et al., 2010).

## 1.2 POLÍTICAS PÚBLICAS PARA SAÚDE DA MULHER NO BRASIL

A saúde da mulher no Brasil foi incorporada às políticas nacionais nas primeiras décadas do século XX, sendo o atendimento limitado ao ciclo gravídico-puerperal (BRASIL, 2002). No final dos anos 60, foi criado o Programa de Saúde Materno-Infantil, cujo enfoque estava em prestar assistência aos filhos das mulheres que não tinham acesso aos serviços de saúde, constituindo a atenção pré-natal como única ação de caráter universalista com relação à saúde da mulher (CORRÊA; VILLELA, 2008).

Com as mudanças na condição social das mulheres, ocorridas ao longo da segunda metade do século XX, as propostas de atenção materno-infantil mostram-se insuficientes. Em 1984 foi proposto, pelo Ministério da Saúde, o Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM), visando oferecer ações de saúde dirigidas para o atendimento integral das necessidades de saúde da mulher e incluindo, entre outras, atividades preventivas de diagnóstico do câncer cervical e mamário (BRASIL, 2008).

Mas, o Programa não atingiu o objetivo voltado às ações de prevenção destes cânceres. Foi criado, então, em 1997, o Projeto Piloto denominado Viva Mulher em seis localidades brasileiras: Curitiba, Brasília, Recife, Rio de Janeiro, Belém e em todo Estado de Sergipe, a fim de reduzir os índices de morbimortalidade por meio da padronização de técnicas de baixo custo e fácil execução pelos serviços da atenção básica (BRASIL, 2002).

Em junho de 1998, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Combate ao câncer cervical por meio da Portaria GM/MS nº 3040/98. A primeira fase de intensificação ocorreu de agosto a setembro de 1998, com a adoção de estratégias para estruturação da rede assistencial, estabelecimento do Sistema de Informação do câncer cervical (Siscolo - Portaria nº 408, de 30/08/1999) e dos mecanismos para mobilização e captação de mulheres, assim como definição das competências nos três níveis de governo (INCA, 2014a).

O Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero partiu de dois pontos para sua efetivação: a sensibilização da população para realização do exame e a sensibilização dos profissionais de saúde da rede, realizada por meio de treinamentos dos gerentes municipais do Programa e profissionais de saúde e a elaboração de materiais educativos.

Em 2005, o Ministério da Saúde lançou a Política Nacional de Atenção Oncológica, que estabeleceu o controle dos cânceres do colo do útero e da mama como componente fundamental a ser previsto nos planos estaduais e municipais de saúde (BRASIL, 2005).

Com vistas à melhoria do desempenho das ações prioritárias da agenda sanitária nacional, o Pacto pela Saúde destacou em 2006 a importância do diagnóstico precoce do CC e



propôs ações através da inclusão de indicadores e metas a serem atingidos nos Estados e municípios (INCA, 2011b).

Em 2011, foi lançado o Plano Nacional de Fortalecimento da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer que vislumbra investimentos técnico e financeiro para a intensificação das ações de controle nos Estados e municípios. Para a detecção precoce, busca-se o diagnóstico e o tratamento das lesões precursoras em tempo oportuno; garantia da qualidade dos exames de citopatologia; qualificação de profissionais de saúde, além da mobilização social e do fortalecimento da gestão do programa (INCA, 2014a).

Hoje, através das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do câncer cervical, o Ministério da Saúde segue a indicação da Organização Mundial da Saúde (OMS), que recomenda o exame preventivo do câncer cervical (Papanicolau) a cada três anos para todas as mulheres entre 25 e 64 anos de idade que apresentaram citologia normal, após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de um ano. Através do rastreamento do CC nesta faixa etária, espera-se a redução de cerca de 80% da mortalidade por este câncer, bem como o tratamento das lesões cervicais e malignas (INCA, 2011a).

As mulheres com idade entre 25 e 64 anos constituem-se na população-alvo do Programa por pertencerem à faixa etária de maior incidência das lesões cervicais de grau avançado. Após a idade recomendada, com resultados de exames preventivos normais, a mulher apresenta um risco bem menor de desenvolver o CC pela sua lenta evolução (INCA, 2014a).

Com relação à idade, observou-se que, até os 35 anos, prevaleceu o diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 1, entre 35 e 49 anos NIC 2/ NIC 3 e câncer invasor, e a partir dos 50 anos o câncer invasor foi o diagnóstico mais prevalente (GUARISI et al., 2004).

### 1.3 FATORES DE RISCO PARA O CC

Muitos estudos têm sido desenvolvidos em busca de uma definição exata dos fatores de risco para o CC. Dentre as possíveis causas, os fatores socioeconômico-culturais e de risco coadjuvante já listados como importantes são: início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros sexuais e infecção pelo *Papillomavirus* humano. Além disso, outros fatores têm sido estudados mais minuciosamente como multiparidade, tabagismo, escolaridade e uso prolongado de contraceptivos orais entre outros (BRASIL, 2008; JENSEN et al., 2013).

Melo et al. (2011), em estudo realizado em um município do Noroeste do Paraná, Brasil, encontraram a escolaridade menor que oito anos como principal fator de risco para o CC, com 57,2% da população estudada.

Na década de 1970, contrariando as teorias existentes, Hausen afirmou que se as células cancerosas contivessem um vírus oncogênico, elas poderiam apresentar o DNA viral em seu genoma. Em 1983 foi descoberto o *Papillomavirus* humano genotipo 16 (HPV 16), que está presente na maioria das biópsias feitas em pacientes com CC (ZUR HAUSEN, 2000).

Estudo realizado na Universidade de Campinas (Unicamp), com 102 mulheres com neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II e III, demonstrou que a gravidade da NIC de alto grau pode ser aumentada pela presença de tipos de HPV incluídos na classificação filogenética Alfa 9 e por infecções que incluem HPV 16 e 18 combinados ou não com outros genótipos de HPV (PITTA et al., 2009).

Entretanto, estatísticas mundiais demonstram que mais de 85% dos casos de CC ocorrem em países em desenvolvimento, o que indica que a infecção pelo HPV é uma condição necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento do CC. Portanto, outros fatores devem ser considerados como risco para este tipo de câncer, como fatores genéticos e ambientais (ZHEN; MING-HU; BIAN, 2013).

### 1.3.1 Infecção por HPV

*Papillomavírus* são vírus DNA espécie – específicos e também local-específico, sendo que nos humanos, dentro do epitélio de um determinado organismo, alguns tipos causam apenas verrugas cutâneas e outros causam doenças, especificamente na região anogenital. Pertence à família Papilomaviridae, epiteliotrófico, com cerca de 8.000 pares de base. Inicialmente, pertenciam a um único grupo taxonômico, mas hoje se considera que se o vírus apresentar homologia menor que 90% com outros tipos virais, um novo tipo de HPV é detectado. A ação desse vírus dentro da célula pode induzir a oncogênese, por desencadear um estado de instabilidade genômica, por exemplo, pela inativação da p53 (proteína com função supressora de células tumorais) (SILVA, 2009).

O maior fator de risco para o desenvolvimento de lesões cervicais é a infecção pelo HPV. Estimativas indicam a ocorrência da infecção por algum tipo de HPV em até 75% das pessoas com vida sexual ativa por algum tipo de HPV (BRAGAGNOLO et al., 2010), sendo que em 90% dos casos, as mulheres são assintomáticas e podem desenvolver lesões cervicais

no prazo de dois anos (CUTTTS et al., 2007), ou ainda apresentar cura espontânea. Isto é, a infecção pelo HPV é uma condição necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento do CC.

A infecção pelo HPV no trato genital ocorre rapidamente após o ato sexual. As mulheres que desenvolvem lesões cervicais podem apresentar a cura natural num período de dois anos, quando uma resposta imune efetiva levará à regressão da lesão. Isto ocorre em cerca de 50% a 60% das mulheres infectadas, lentamente após vários meses da infecção primária. Para uma parcela dessas mulheres, a infecção poderá ser persistente e consequentemente levar ao desenvolvimento de lesões cervicais pré-malignas e malignas após muitos anos, quando o HPV, em estado inativado nas células do epitélio basal, é reativado após a supressão da imunidade (BRAGAGNOLO et al., 2010).

O HPV infecta células epiteliais de ambos os sexos. No entanto, a resposta imune é diferente para homens e mulheres, sendo que as mulheres possuem mais anticorpos, o que poderia justificar a prevalência constante e incidência do HPV em uma ampla faixa etária. Já para os homens, a menor resposta imune à infecção natural sugere parcialmente a maior prevalência do HPV (BRAGAGNOLO et al., 2010). Pesquisas prospectivas relacionadas à resposta imune ao HPV devem ser realizadas, uma vez que a variabilidade genética do hospedeiro para reagir imunologicamente ao HPV contribui para o risco de desenvolver o CC ou não (MARANGON et al., 2013).

Mais de 200 tipos de HPV já foram identificados, com diferentes sequências de DNA, sendo que mais de 40 destes foram isolados na mucosa anogenital. São divididos em baixo risco, encontrados geralmente em pacientes com verruga anogenital, e de alto risco, que estão relacionados com aproximadamente 99,7% dos casos de .CC. O diagnóstico final é obtido através de testes de hibridização molecular (hibridização “in situ”, reação em cadeia de polimerase (PCR) e captura híbrida) pela presença do DNA viral no material coletado da lesão cervical (BRAGAGNOLO et al., 2010; FERRAZ; SANTOS; DISCACCIATI, 2012).

### 1.3.2 Atividade sexual precoce

O início da atividade sexual precoce constitui-se também como fator de risco para o desenvolvimento de lesões cervicais. Nota-se em mulheres que têm a primeira relação sexual entre 15 e 16 anos um risco três vezes maior e quando começam antes dos 15 anos, têm um risco 3,8 vezes maior de desenvolver lesões cervicais (GOMÉZ et al., 2011).

A faixa etária de 15 a 29 anos foi encontrada como significativa para doenças sexualmente transmissíveis (DST), em especial a infecção pelo HPV, por ser a idade mais frequente de início das relações sexuais e também a fase de maior atividade sexual. O comportamento da atividade sexual precoce e os múltiplos parceiros induzem as mulheres a uma maior chance de exposição ao HPV (OJIYI et al., 2013).

Em estudo realizado na Tanzânia, um dos países com maior incidência de CC no mundo, a atividade sexual antes dos 16 anos apresentou-se como fator de risco para infecção pelo HPV, sendo que a transmissão deste vírus parece ser muito eficaz nos primeiros anos de atividade sexual nessa população, apresentando aproximadamente dois terços de incidência entre as mulheres nos primeiros anos após a coitarca (WATSON-JONE et al., 2013).

### 1.3.3 Tabagismo

O cigarro tem alto potencial cancerígeno, com mais de 300 substâncias tóxicas. Além disso, diminui significativamente a quantidade e função das células de Langherans, principais responsáveis pela defesa do tecido epitelial cervical contra o HPV (GONÇALVES, 2008).

Zhen, Ming-Hu e Bian (2013) sugerem que o tabagismo pode elevar o risco de CC e da persistência da infecção pelo HPV, uma vez que produtos de genes polimórficos foram identificados associados com o metabolismo pró-carcinogênico do tabagismo. Além disso, os resultados dessa meta-análise demonstraram que componentes do tabaco podem facilitar o crescimento celular maligno.

Mulheres tabagistas têm risco relativo maior que as não tabagistas para desenvolver CC, especialmente as mais jovens, estando diretamente relacionado à exposição, à idade em que se inicia, ao período e à frequência de consumo de cigarro (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002).

Os mecanismos para explicar a relação do tabagismo com as lesões cervicais podem ser explicados de duas formas: a) exposição direta do DNA das células epiteliais aos componentes do tabaco, que provocam efeito mutagênico, causando danos no DNA; b) a alteração no sistema imunológico, com diminuição das células de Langherans e da atividade dos linfócitos e de baixos níveis sanguíneos de imunoglobulinas (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002).

A pesquisa de Jensen e colaboradores (2012) também demonstrou que mulheres com infecção persistente por HPV têm risco significativamente aumentado de desenvolver lesões cervicais grau 3, se associado ao tabagismo maciço (mais de 20 cigarros por dia).

#### 1.3.4 Uso prolongado de anticoncepcional oral

A associação entre lesão cervical e o uso de anticoncepcional hormonal oral (ACHO) ainda é contraditória. Porém, alguns estudos mostram que mulheres com HPV e em uso concomitante de ACHO por longo período (maior que 5-6 anos) têm maior chance de desenvolver CC, pois estão mais expostas ao risco de infectar-se com HPV quando não usam métodos de barreira (GONÇALVES, 2008; OJIYI et al., 2013).

Além disso, outra hipótese aviltada é que os anticoncepcionais orais induzem a uma deficiência local de ácido fólico que interfere na síntese do DNA, tornando as células epiteliais mais susceptíveis ao HPV (CASTELLSAGUÉ; MUNHOZ, 2003).

A pesquisa de Ojiyi et al. (2013) demonstrou associação significativa entre o uso de ACHO, o tempo de uso e a infecção cervical pelo HPV. As mulheres que usaram ACHO por seis anos ou mais tiveram dez vezes mais risco de lesões cervicais do que aquelas que usaram por menos de um ano. Para Gomez et al. (2011), o consumo de ACHO por mais de dez anos foi visto como um fator de risco significativo para NIC, com Odds Ration de 3,3.

#### 1.3.5 Multiparidade

Gomez et al. (2011) identificaram risco 3,4 vezes maior de desenvolver lesões cervicais em mulheres que tiveram quatro ou mais partos, sendo que aquelas que tiveram filhos com menos de 17 anos também apresentaram risco significativo aumentado em 2,12 vezes.

No estudo de Ojiyi et al. (2013), pacientes múltiparas apresentaram risco estatisticamente significativo para infecção pelo HPV em comparação com outras mulheres nulíparas. Talvez isto possa ser explicado pela exposição sexual precoce, que poderia levar a um número maior de parceiros sexuais e maior chance de contrair HPV de alto risco.

Jensen et al. (2013) observaram em sua coorte que mulheres com infecção persistente por HPV e com história de mais de dois partos vaginais apresentam maior risco de desenvolver NIC grau 3 do que mulheres da população em geral.

### 1.3.6 Doenças sexualmente transmissíveis

Mulheres acompanhadas no ambulatório de DST apresentaram lesões cervicais com frequência cinco vezes maior do que aquelas que procuram outros serviços. O mecanismo de ação ainda não é claro, mas há indicativos de que as DST podem provocar a transformação celular, levando à inflamação crônica ou reduzindo a imunidade local, favorecendo a persistência de infecções por HPV (GONÇALVES, 2008).

A principal e mais amplamente estudada DST é a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Pela relação direta entre infecção pelo HIV e o CC, desde o início da epidemia do (HIV), o Centro dos Estados Unidos para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) classificou-o como um sintoma da síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (MBULAITEYE et al., 2011),

Diversas pesquisas relatam que a incidência e prevalência de lesões precursoras do câncer cervical e a infecção pelo HPV são maiores em mulheres com HIV positivo do que em outras soronegativas para o mesmo vírus como, por exemplo, na pesquisa de Russomano et al. (2013) que demonstrou um risco pelo menos 42% maior de NIC II / III para mulheres soropositivas para HIV do que entre as mulheres HIV-negativas. Em um estudo realizado na Etiópia com 448 mulheres, foram detectadas 22,1% de positividade para NIC e 0,9% com suspeita de câncer cervical. Na análise estatística dos fatores de risco, houve associação significativa para DST, tratamento atual com antirretrovirais e número de parceiros sexuais (GEDEFW; ASTATKIE; TESSEMA, 2013).

No estudo de Brichiliari et al. (2014) com 178 mulheres soropositivas para HIV, aquelas com contagem de linfócitos T CD4 + entre 200 e 350 mm apresentaram uma a duas vezes maior risco de infecção pelo HPV do que as mulheres com contagem >350 mm dessas células. Houve ainda associação estatística para HPV e multiparidade (3 ou mais filhos), ACHO e tabagismo.

## 1.4 MÉTODOS DE RASTREAMENTO

O CC é em geral precedido por uma longa fase de lesões cervicais. A evolução citológica microscópica deste evento apresenta desde atipia celular até graus variados de displasia ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC) antes da evolução final para carcinoma invasivo (WHO, 2013a). Isto é, o diagnóstico precoce é essencial para um tratamento eficaz e a cura completa.

Através do rastreamento adequado de mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos estima-se a redução de até 80% na mortalidade pelo CC (INCA, 2009). Porém, essa redução efetiva nos casos de CC só é possível se os programas de rastreio forem implementados em escala global para garantir a detecção precoce e o tratamento de lesões pré-cancerosas (IBRAHIM et al., 2012).

Os programas de rastreio necessitam de organização eficiente para garantir uma cobertura da população-alvo superior a 70%, além de monitorar e avaliar os resultados. No entanto, programas de rastreio exigem muitos recursos humanos e financeiros (WHO, 2013a).

O rastreio da lesão pré-cancerígena implica na utilização de testes para detecção das formas iniciais da doença antes de os sintomas aparecerem, ou seja, em mulheres aparentemente saudáveis. O objetivo do rastreio é reduzir a morbimortalidade pelo CC através do diagnóstico precoce das lesões pré-cancerígenas, quando há maior chance de que o tratamento seja eficaz (BRAGAGNOLO, 2010).

Os métodos para triagem devem ser confiáveis e seguros, com índices aceitáveis de sensibilidade e especificidade, a fim de minimizar os erros de laudos falso positivos que levam a altos níveis de ansiedade e investigações desnecessárias, e ainda os resultados falso negativos que levam a uma segurança irreal, com possíveis complicações do tratamento (VASCONCELOS et al., 2010). A sensibilidade e a especificidade são parâmetros fundamentais para a definição de um teste diagnóstico, pois quanto maior a sensibilidade do teste, maior a capacidade de o teste negativo afastar a doença, diminuindo a probabilidade de falso negativo; e quanto maior a especificidade de um teste, maior a capacidade de o teste positivo indicar a doença, isto é, diminui a probabilidade de falso positivo (GREINER; GARDNER, 2000; PIAS; VARGAS, 2009).

O índice de mortalidade entre as mulheres pelo CC pode ser reduzido drasticamente através da detecção precoce, uma vez que essa patologia tem alto índice de cura quando descoberta no estágio inicial. Portanto, o alto número de mortalidade por essa doença não é admissível, pois a prevenção mostra-se extremamente eficaz quando implementada de maneira adequada (PELLOSO; CARVALHO; HIGARASHI, 2004).

O método padrão para triagem do CC em estágio inicial para a população em geral é a citologia oncótica ou exame de Papanicolaou, que avalia características morfológicas de células cervicais. Desde a introdução do exame de Papanicolaou, a morbimortalidade por CC diminuiu em todo o mundo. Entretanto, a sensibilidade máxima do exame de Papanicolaou

convencional e citologia em meio líquido para a identificação de NIC II e mais graves foi de 55,2% e 57,1%, respectivamente (ARBYN et al., 2008).

Ressalta-se ainda que o diagnóstico duvidoso em citologia cervical ocorre em cerca de 5% das amostras, que necessitam de mais testes antes do encaminhamento para colposcopia (YANG, 2013).

Nos últimos anos, surgiram muitas possibilidades de métodos para detecção do CC. A inspeção visual do colo uterino com ácido acético (VIA) para detecção de lesões cervicais foi apontada como sendo mais bem-sucedida do que o exame de Papanicolau em algumas localidades com recursos escassos (BERER, 2009).

#### 1.4.1 Colpocitologia oncológica

A colpocitologia oncológica (CO) é o método mais difundido mundialmente para o rastreamento do CC por ser um exame rápido, de fácil acesso e de baixo custo. Desde a sua introdução por Papanicolaou & Traut em 1941, foi observada redução em torno de 80% nas taxas de incidência e mortalidade por CC (VASCONCELOS et al., 2010).

A CO pode ser realizada de duas maneiras: convencional ou por citologia em base líquida (RAMA et al, 2008). A citologia convencional permite detectar alterações da cérvix uterina, a partir de células ecto e endocervicais que são coletadas durante consulta ginecológica de rotina, através da introdução do espéculo vaginal e posterior raspado com espátula de Ayre e escova endocervical. O material é imediatamente fixado após a coleta com polietilenoglicol e corado pelo método de Papanicolau (SANTOS, 2011). A citologia em base líquida é coletada com escova endocervical e imersa em tubo com o meio conservante, para que posteriormente sejam confeccionadas as lâminas (RAMA et al, 2008).

A utilização de diferentes técnicas para coleta do esfregaço e na preparação das lâminas pode levar a fatores de confusão que têm repercussão direta no resultado do laudo final, isto é, sensibilidade e especificidade dos testes (AMERICO et al., 2010).

A análise do exame de CO é realizada em microscopia óptica comum em aumentos de 100 x e 400 x para determinação de atipias sugestivas da infecção pelo HPV (coilocitos), ASC (células escamosas atípicas) – US (de significado indeterminado) ou H (não se pode excluir lesão de alto grau), LSIL (Lesão intraepitelial de baixo grau), HSIL (lesão intraepitelial de alto grau) e Carcinoma Escamoso ou Glandular. Eventualmente, pode ser utilizado aumento de 1000 x para confirmação da flora microbiana. O Sistema



Bethesda/2001 para a emissão dos resultados de CO é o mais aceito internacionalmente (WHO, 2013a; INCA, 2011a).

Para o diagnóstico histopatológico da lesão cervical, são observadas algumas características nas células displásicas do material coletado da junção escamo-colunar (JEC): aumento de volume nuclear com variação no tamanho e na forma; coloração mais intensa (hipercromasia); distribuição irregular de cromatina com grumos. Núcleos anormais em células superficiais ou intermediárias indicam uma NIC de baixo grau, enquanto que a anomalia em núcleos de células basais e parabasais indica NIC de alto grau. Além disso, a razão núcleo-citoplasma é uma das características mais importantes para avaliar o grau da NIC, sendo que maiores proporções desta razão estão associadas com graus mais graves de NIC. Geralmente, o esfregaço vaginal impõe um desafio ao citologista, pois apresenta uma variedade de alterações que exige dele considerável experiência (WHO, 2013a).

Peirson et al. (2013), em sua meta-análise, observaram em um estudo de coorte que a triagem cervical, através da citologia oncótica, mostrou resultados satisfatórios, reduzindo significativamente a incidência do CC em comparação com mulheres que nunca realizaram nenhum teste de triagem. Além disso, esta meta-análise identificou estudos casos controle que estabeleceram proteção contra o CC quando da realização da citologia. O desenvolvimento de campanhas nacionais sistemáticas tem contribuído para o aumento da cobertura do exame no país. Entretanto, as taxas de incidência e de mortalidade ainda desafiam as medidas até então adotadas, apontando possíveis deficiências na efetivação dessas ações (ALBUQUERQUE et al., 2009).

#### 1.4.2 Detecção do DNA de HPV

Outro método de rastreamento é o teste de detecção do DNA do HPV (NENÊ et al., 2007; BRASIL, 2008). A detecção do HPV associada à CO é uma alternativa promissora, mas a ampla aceitação dessa alternativa não é totalmente estabelecida pelas poucas evidências sobre o desempenho na prática clínica rotineira. Para as mulheres acima de 30 anos de idade, observou-se que um resultado do teste para DNA de HPV negativo, associado a CO negativa é suficiente para garantir a segurança diagnóstica do CC por cinco anos. Isto é, teste de DNA de HPV em associação com citologia leva à identificação precoce das mulheres com alto risco de CC, mas a detecção do DNA de HPV sem citologia pode ser suficientemente sensível para o rastreio das lesões cervicais (KATKI et al., 2011).

Shetty e Longatto-Filho (2011) também defendem que um único teste de DNA do HPV, seguido pelo diagnóstico colposcópico é suficientemente adequado para a detecção precoce das lesões pré-cancerígenas do colo do útero, a fim de minimizar o grande problema que o CC representa no mundo e principalmente nos países em desenvolvimento.

Em geral, os programas de rastreamento baseados na colpocitologia oncótica necessitam de laboratórios técnicos bem treinados para a leitura dos exames. Assim, há um crescente interesse no uso dos testes de biologia molecular como ferramenta de rastreamento, considerando que a detecção do HPV poderia apresentar bom desempenho diagnóstico, associados à citologia para auxiliar na identificação de mulheres de risco para lesões cervicais mais graves (GONTIJO et al., 2004).

O conhecimento do importante papel do HPV na carcinogênese cervical tem levado a pesquisas que constataam que o uso dos testes de detecção de DNA-HPV poderia ser útil no diagnóstico precoce de lesões (BRAGAGNOLO et al., 2010; RIJKAART et al., 2012; ARBYN et al., 2013).

O uso da detecção do DNA-HPV no rastreamento do CC ainda é controverso, pois quase metade da população estudada tem menos que 35 anos, sendo as infecções subclínicas pelo HPV comuns e caracterizadas por infecção transitória, em que o sistema imunológico é ativado, sem resultar em doença. Apenas em algumas mulheres, a infecção é associada com lesão clínica e resulta no desenvolvimento de neoplasia intraepitelial, portanto a realização do teste de DNA encareceria o processo de rastreamento se fosse utilizado para todas as mulheres (GONTIJO et al., 2004). Além disso, o resultado positivo pode acarretar em um prejuízo emocional significativo provocado por ansiedade e medo em desenvolver CC em mulheres que na realidade talvez nunca desenvolvam lesões cervicais.

Por outro lado, pela evidência das pesquisas de que mulheres HPV-DNA negativos apresentam um risco muito baixo de desenvolver câncer cervical nos próximos cinco a dez anos, o teste tem a vantagem adicional da relação custo-eficácia, pois pode aumentar o intervalo de tempo do rastreio dessas mulheres (SAXENA; SAUVAGET; SANKARANARAYANAN, 2012).

Em um estudo realizado na Finlândia, Leinonen et al. (2012) verificaram que a sensibilidade para triagem DNA HPV é maior para lesões intraepiteliais cervicais do que citologia primário dentro de um período de triagem de cinco anos, o que garante uma boa margem de segurança para países com baixos recursos.

Porém, o Ministério da Saúde (INCA, 2011a) defende que ainda não é possível implantar o rastreamento baseado na detecção do DNA do HPV pelo fato do país não ter um

sistema único organizado para controle dos exames realizados por todas as mulheres, o que encareceria demasiadamente o processo de triagem.

No que se refere a esse problema do custo e rapidez relacionados aos testes de DNA-HPV, um novo teste denominado careHPV vem sendo estudado para detectar 14 tipos de HPV de alto risco em cerca de 2,5 h, para rastrear as mulheres com NIC nas regiões em desenvolvimento de uma maneira mais rápida e segura. Em estudo realizado na China rural com 2388 mulheres, a sensibilidade e a especificidade deste teste mostrou-se satisfatória, com 90% e 84,2%, respectivamente (QIAO et al., 2008). Outros pesquisadores, em um estudo multinacional com 16.951 mulheres na Índia, Nicarágua e Uganda, também encontraram sensibilidade e especificidade para o teste de 91,6%, e 84,2%, respectivamente. Mas, o novo teste careHPV representa uma alternativa muito promissora como método de rastreio do CC em regiões com poucos recursos, pois apresenta melhor sensibilidade do que a inspeção visual do colo do útero com ácido acético (VIA) e a citologia oncótica (CO) (JERONIMO et al., 2014).

#### **1.4.3 Inspeção visual do colo uterino com ácido acético (VIA)**

A inspeção do colo uterino com ácido acético é um teste simples, barato e alternativo na triagem do câncer com a finalidade de diminuir o número de exames falso negativos pela citologia (NENÊ et al., 2007).

A crescente necessidade de métodos simples de triagem de baixo custo para a prevenção do CC em países em desenvolvimento tem levado às pesquisas da eficácia de VIA. O exame apresenta pouca reprodutibilidade e grande variação na precisão, o que parece demonstrar a natureza subjetiva do mesmo (SANKARANARAYANAN et al., 2012). Apesar disso, tem recebido atenção considerável como técnica acessível para estes países em desenvolvimento. A cérvix é lavada com ácido acético a 3 ou a 5% e observada a olho nu à procura de áreas aceto-brancas. Este método é simples, requer mínima infraestrutura, tem resultado imediato e também pode ser realizado por pessoal paramédico ou enfermeiros, em unidades básicas de saúde. Após a aplicação do ácido acético, espera-se 1 ou 2 min para leitura. O ácido acético nesta concentração coagula as proteínas tornando esbranquiçadas as lesões causadas pelo HPV (GONTIJO et al., 2004).

À análise custo-efetividade de estratégias de triagem do câncer cervical, os estudos demonstram que a utilização da VIA, como método base para tratamento imediato dos testes avaliados como positivos na primeira consulta, é igualmente eficaz na redução da incidência

do câncer em relação ao tratamento em uma visita subsequente, associada com uma redução de 25-35% na incidência de câncer cervical e a frequência de NIC II ou lesões piores em ensaios randomizados controlados (GAFFIKIN et al., 2007; SANKARANARAYANAN, 2012; SANKARANARAYANAN et al., 2012).

Desde 1994, a Organização Mundial de Saúde recomendou a exploração dos benefícios do método VIA como um teste de rastreio alternativo para o câncer cervical em países em desenvolvimento. Isto levou à confirmação da importância da VIA na detecção de lesões que necessitam de tratamento, podendo facilmente ser realizada por enfermeiros, o que o torna uma opção particularmente valiosa para esta população com menos recursos dos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento (GAFFIKIN et al., 2007; BERER, 2009).

Apesar de o exame de Papanicolaou ser o teste de triagem mais comum para o câncer cervical, muitos países menos desenvolvidos não têm recursos suficientes para implementar programas de prevenção baseados na citologia. Assim, a VIA surge como uma alternativa prática, rápida e de baixo custo, tendo semelhança com a colposcopia em que o ácido acético é aplicado e qualquer lesão aceto-branca é visualizada, sendo que na VIA esta lesão é vista a olho nu e na colposcopia é analisada mais minuciosamente através do colposcópio.

Os programas de rastreamento baseados nas alterações visuais do colo do útero têm vantagens significativas, especialmente para algumas regiões, em relação àqueles baseados em citologia e/ou nos testes para detecção de HPV; são baratos, os materiais usados são de fácil reposição, o exame é de fácil execução e interpretação e, como apresentam resultado imediato, reduzem as perdas de seguimento, permitindo avaliação e tratamento, se necessário, em uma só consulta (GONTIJO et al., 2004).

Estudos sobre a sensibilidade e especificidade do método VIA produziram uma precisão entre 60 e 90% (GAFFIKIN et al., 2007). Em outro estudo, pesquisadores encontraram sensibilidade combinada, especificidade e valores preditivos positivos e negativos de 80%, 92%, 10% e 99%, respectivamente, para a detecção de NIC II ou lesões piores. Isto é, embora o teste apresente algumas limitações, sua implementação no processo de triagem para o CC em países com poucos recursos pode levar a uma abordagem pragmática para a construção de recursos humanos e infraestrutura a baixo custo (SANKARANARAYANAN et al., 2012)

Para Saxena, Sauvaget e Sankaranarayanan (2012), quando o exame de inspeção visual com ácido acético é realizado por profissionais que foram devidamente treinados, o teste apresenta sensibilidade variável entre 41% e 79%. Isto é, apesar da sensibilidade do método não ser tão elevada como a do teste DNA-HPV, a maior parte das pesquisas

demonstra que a sensibilidade é tão elevada quanto ou maior do que a da colpocitologia oncológica, que exige significativa infraestrutura e não é viável para regiões com baixos recursos.

Assim, métodos não citológicos tornam-se uma alternativa satisfatória para programas de rastreamento, além de poderem ser utilizados para melhorar o desempenho da CO. E, a VIA apresenta-se com um instrumento de grande utilidade para serviços que dispõem de colposcópio e ginecologista capacitado que possa complementá-la em casos suspeitos, pois é um teste diagnóstico simples e com boa relação custo-efetividade. Para que possa ser incluída na rotina dos serviços, somente o treinamento do pessoal responsável pela coleta da CO é necessário, resultando em um benefício importante na detecção das lesões cervicais, sem aumento excessivo dos custos para os programas de rastreio (GONTIJO et al., 2004).

#### **1.4.4 Inspeção do colo uterino com lugol ou teste de Schiller (VILI)**

A prevenção do câncer de colo uterino envolve dois aspectos básicos: 1. ação pessoal através da prevenção do contato com os agentes causais do CC, como o *Papillomavirus* humano; 2. ação profissional, com utilização de técnicas diagnósticas adequadas para detecção precoce de lesões pré-cancerígenas.

O teste de Schiller representa um importante meio para identificação de alterações do colo uterino, utilizado desde 1928. Walter Schiller comprovou a existência de alto teor de glicogênio no epitélio normal e pouco ou nenhum no epitélio neoplásico. No entanto, considera-se teste de Schiller POSITIVO quando o colo uterino apresenta áreas iodo negativas e teste de Schiller NEGATIVO ou iodo positivo quando todo o colo uterino e vagina ficam corados pelo iodo (EISHIMA; OKASAKI, 2007; KYLVIA et al., 2008).

VILI mostra-se um importante mecanismo de triagem dentro dos programas de detecção precoce e prevenção do câncer do colo uterino pela facilidade, rapidez de execução e baixo custo, uma vez que a leitura é feita a olho nu na primeira consulta. Os resultados das pesquisas realizadas sobre a efetividade do VILI como método de triagem para o CC sugerem que ele pode ser usado positivamente, contribuindo com o programa de prevenção e controle do câncer do colo uterino (RUSSO, 2008; EL-SHALAKANY; SAEED; ABDEL, 2008).

É importante salientar que o teste de Schiller não deve ser utilizado como método substitutivo à CO, pois não fornece diagnóstico de câncer, apenas aponta áreas suspeitas de anormalidades (áreas iodo negativas) (EISHIMA; OKASAKI, 2007).

### 1.4.5 Colposcopia

A colposcopia não é exatamente um método de rastreamento, mas um meio de confirmação diagnóstica, ou seja, é realizada em complemento à CO e/ou à detecção do DNA do HPV. É um método rápido, realizado com um aparelho conhecido como colposcópico, o qual permite a visualização do colo uterino com aumento de dez a 40 vezes, ampliando uma pequena lesão não visualizada pela inspeção visual (SANTOS, 2011).

Em estudo realizado no município de Santo Ângelo-RS, com 5.688 exames de CO, uma sensibilidade de 96% foi encontrada para colposcopia, bem como 18% de especificidade para o mesmo exame (PIAS; VARGAS, 2009).

A colposcopia é obrigatória em mulheres que apresentam laudos citológicos com lesão intraepitelial cervical de alto grau, a fim de que se defina a presença de lesão invasiva ou não (PRETI et al., 2009). Muitas vezes, o exame colposcópico requer a confirmação histopatológica do diagnóstico e durante o exame pode-se proceder a uma biópsia dirigida. Com isso, pode-se definir o tratamento mais adequado a cada caso clínico.

A técnica básica do exame colposcópico inclui a observação de características do epitélio cervical após a aplicação de uma solução de soro fisiológico, seguida por ácido acético a 3-5% (VIA) e, na sequência a aplicação da solução de iodo para o teste de Schiller (WHO, 2013a).

O exame colposcópico pode ser realizado em qualquer fase do ciclo menstrual, exceto durante a menstruação. Mas, o melhor período de avaliação do colo uterino é entre o oitavo e o 14º dia do ciclo. O exame colposcópico é indolor e a biópsia também, mas se a biópsia for realizada pode ocorrer um desconforto na região suprapúbica e ocorrer pequeno sangramento que cessa espontaneamente (SANTOS, 2011).

A classificação da colposcopia é baseada no índice Reid modificado, que analisa característica de coloração do colo uterino com o ácido acético e também com o lugol, atribuindo-lhe pontos. Mas, o conhecimento das características colposcópicas do colo uterino normal é fundamental para que o colposcopista identifique a zona de transformação (Junção escamo-colunar), onde a NIC e o carcinoma invasivo têm início (WHO, 2013a).

## 1.5 JUSTIFICATIVA

O CC é considerado há muitos anos como problema de saúde pública no Brasil e no mundo, representando um desafio para os gestores municipais, estaduais e federais. Para

minimizar a alta taxa de mortalidade ocasionada por esta doença, é necessário garantir a integralidade e a qualidade do programa de rastreamento.

A principal estratégia do Programa de rastreamento é o exame de Citologia oncótica. Porém, outros métodos são citados e utilizados por estudiosos, apresentando bons resultados na detecção e tratamento precoce do CC. Dentre estes métodos, temos a VIA e o VILI, os quais são facilmente aplicáveis e de baixo custo.

O Brasil está entre os países em desenvolvimento onde o CC ocupa lugar expressivo nos índices de morbimortalidade entre as mulheres. A experiência prática e acadêmica levamos à percepção de que muitas mulheres não retornam à Unidade Básica de Saúde após a coleta do exame preventivo, o que nos faz concordar com diversos autores que defendem a necessidade de um programa de rastreio que possibilite o diagnóstico e a intervenção em apenas uma consulta.

Dessa forma, a presente pesquisa justifica-se pela necessidade de avaliar o desempenho de outros testes de triagem, associados ou não à citologia, a fim de tornar a detecção e o tratamento do CC mais rápido para as usuárias do Sistema Único de Saúde de Maringá-PR.

## 1.6 OBJETIVOS

### 1.6.1 Objetivo geral

O presente trabalho faz parte de uma pesquisa maior, financiada pela Fundação Araucária, com o objetivo de avaliar o comportamento de risco das mulheres entre 20-69 anos atendidas na Rede Básica de Saúde de Maringá-Paraná e também o desempenho dos testes de triagem para CC. Para a realização desta pesquisa foi avaliado o desempenho da citologia oncótica, da inspeção visual com ácido acético e da inspeção visual com lugol, comparativamente para triagem do CC.

### 1.6.2 Objetivos específicos

- Realizar a colpocitologia oncótica (CO);
- realizar inspeção visual do colo do útero com ácido acético do colo do útero a 5% (VIA);
- realizar inspeção visual do colo do útero com solução de lugol (VILI);

- realizar cervicografia digital após teste de VIA e VILI;
- encaminhar pacientes com resultados de CO, VIA ou VILI alterados para consultas especializadas na Clínica da Mulher do município de Maringá-PR;
- acompanhar os resultados da colposcopia e biópsia quando realizadas; comparar estatisticamente os resultados positivos de biópsias com a citologia, VIA e VILI.

## 1.7 REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, K. M. et al. Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, supl. 2, p. S301-S309, 2009.

AMERICO, C. F. et al. Análise da influência do acondicionamento diferenciado de lâminas para colpocitologia no resultado laboratorial. **Texto & Contexto Enferm.**, Florianópolis, v. 19, n. 2, p. 343-350, 2010.

ARBYN, M. et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 111, no. 1, p. 167-177, 2008.

ARBYN, M. et al. The APTIMA HPV assay versus the hybrid capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: A meta-analysis of the diagnostic accuracy. **Int. J. Cancer**, New York, v. 132, no. 1, p. 101-108, 2013.

BERER, M. Cânceres reprodutivos: alta carga de doença, baixo nível de prioridade: questões de saúde reprodutiva. **Reprod. Health Matters**, London, v. 4, p. 36-41, 2009. Editorial.

BRAGAGNOLO, A. L. et al. Papiloma Vírus Humano (HPV). **RBAC**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 2, p. 91-96, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. **Programa Viva Mulher**. Câncer cervical: informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas. Rio de Janeiro: INCA, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2439, de 08 de dezembro de 2005**. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. Brasília, DF, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**: uma proposta de integração ensino-serviço. 3. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2008. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2006/matriz.htm>>. Acesso em: 14 fev. 2012.

BRICHILIARI, S. C. R. et al. Risk factors for cervical HPV infection and genotypes distribution in HIV-infected South Brazilian women. **Infect. Agent. Cancer**, London, v. 9, p. 6, 2014. Disponível em: <<http://www.infectagentscancer.com/content/9/1/6>>. Acesso em: 25 fev. 2014.



CASTELLSAGUÉ, X.; MUNHOZ, N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis- role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. **J. Nat. Cancer Inst. Monogr.**, Bethesda, no. 31, 2003. Disponível em: <<http://jncimono.oxfordjournals.org>>. Acesso em: 15 jan. 2014.

CORREA, D. A. D.; VILLELA, W. V. O controle do câncer cervical: desafios para implementação de ações programáticas no Amazonas, Brasil. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.**, Recife, v. 8, n. 4, p. 491-497, 2008.

CUTTS, F. T. et al. Human papillomavirus and vaccines a review. **Bull. World Health Organ.**, Geneva, v. 85, no. 9, p. 649-732, 2007.

EISHIMA, S. Y.; OKASAKI, E. L. F. J. Teste de Schiller: revisão da literatura. **Rev. Enferm. UNISA**, Santo Amaro, v. 8, n. 1, p. 72-74, 2007.

EL-SHALAKANY, A. H.; SAEED, M. M.; ABDEL, M. R. Inspeção visual directa do colo com Lugol iodo para a detecção de lesões cervicais. **J. Low. Genit. Tract. Dis.**, Malden, v. 12, no. 3, p. 193-198, 2008.

FERLAY, J. et al. **GLOBOCAN 2012: cancer incidence and mortality worldwid in 2012.** Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2013. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em: 03 jan. 2014.

FERRAZ, L. C.; SANTOS, A. B. R.; DISCACCIATI, M. G. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **J. Health Sci. Inst.**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 107-111, 2012.

GAFFIKIN, L. et al. Visual inspection with acetic acid as a cervical cancer test: accuracy validated using latent class analysis. **BMC Med. Res. Methodol.**, London, v. 7, no. 1, p. 36, 2007.

GAMARRA, C. J. et al. Correção da magnitude da mortalidade por câncer cervical no Brasil, 1996-2005. São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 628-639, 2010.

GEDEFAW, A.; ASTATKIE, A.; TESSEMA, G. A. The prevalence of precancerous cervical cancer lesion among HIV-infected women in Southern Ethiopia: a cross-sectional study. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 8, no. 12, p. e84519, 2013.

GOMEZ, H. D. et al. Neoplasia intraepitelial de cuello uterino em um área de salud de la isla de la juventud, Cuba: 1999-2008. **Rev. Chil. Obstet. Ginecol.**, Santiago, v. 76, no. 4, p. 236-243, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262011000400005&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262011000400005&lng=es&nrm=iso)>. Acesso em: 10 jan. 2014.

GONÇALVES, M. C. **Fatores de risco associados às lesões precursoras do câncer cervical na Ilha de Santa Luzia-Sergipe.** 2008. 92 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente)- Universidade Tiradentes, Aracaju, 2008.

GONTIJO, R. C. et al. Avaliação de métodos alternativos à citologia no rastreamento de lesões cervicais: detecção de DNA-HPV e inspeção visual. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 269-275, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032004000400002>>. Acesso em: 24 maio 2012.

GREINER, M.; GARDNER, I. A. Epidemiologic issues in the validation of veterinary diagnostic tests. **Prev. Vet. Med.**, Amsterdam, v. 45, no. 1, p. 3-22, 2000.

GUANILO, M. C. T. et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical: a produção científica dos países da América latina e Caribe nos últimos 11 anos. **DST, J. Bras. Doencas Sex. Transm.**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 58-61, 2006. Disponível em: <<http://www.uff.br/dst/revista18-1-2006/11.pdf>>. Acesso em: 13 jan. de 2013.

GUARISI, R. et al. Rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras e do câncer invasor de colo uterino no Município de Franco da Rocha, SP. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 1, p. 7-15, 2004.

IBRAHIM, A. et al. Cervical cancer screening in primary health care setting in Sudan: a comparative study of visual inspection with acetic acid and Pap smear. **Int. J. Womens Health**, New Zealand, v. 4, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3302762/>>. Acesso em: 12 abr. 2013.

INCA-Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Programa Nacional de Controle do Câncer Cervical**. Rio de Janeiro, 2014a. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/PROGRAMA\\_UTERO\\_internet.PDF](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/PROGRAMA_UTERO_internet.PDF)>. Acesso em: 20 jan. 2014.

INCA-Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2014b. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2014.

INCA-Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer cervical**. Rio de Janeiro, 2011a. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Titulos/Nomenclatura\\_colo\\_do\\_uterio.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Titulos/Nomenclatura_colo_do_uterio.pdf)>. Acesso em: 23 mar. 2013.

INCA-Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2012**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2011b. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>>. Acesso em: 23 mar. 2013.

INCA-Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Câncer cervical**. Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 22 abr. 2012.

JEMAL, A. et al. Global cancer statistics. **CA Cancer J. Clin.**, New York, v. 61, no. 2, p. 69-90, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20107/full>>. Acesso em: 30 out. 2013.

JENSEN, K. E. et al. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. **Br. J. Cancer**, London, v. 108, no. 1, p. 234-239, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169283>>. Acesso em: 10 jan. 2014.

JENSEN, K. E. et al. Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, Philadelphia, v. 21, no. 11, p. 1949-1955, 2012. Disponível em: <<http://cebp.aacrjournals.org/content/21/11/1949.full.html#ref-list-1>>. Acesso em: 10 jan. 2014.

JERONIMO, J. et al. A multicountry evaluation of care HPV testing, visual inspection with acetic acid, and papanicolaou testing for the detection of cervical cancer. **Int. J. Gynecol. Cancer**, Cambridge, v. 24, no. 3, p. 576-585, 2014.

KATKI, H. A. et al. Cervical cancer risk for 330,000 women undergoing concurrent HPV testing and cervical cytology in routine clinical practice at a large managed care organization. **Lancet Oncol.**, London, v. 12, no. 7, p. 663-672, 2011.

KYLVIA, E. G. T. et al. Utilização do instrumento de melhoria de desempenho na avaliação do exame de papanicolaou por enfermeiros. **Cogitare Enferm.**, Curitiba, v. 3, n. 3, p. 329-335, 2008.

LEINONEN, M. et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. **BMJ**, London, v. 345, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e7789>>. Acesso em: 14 fev. 2014.

MARANGON, A. V. et al. The association of the immune response genes to human papillomavirus-related cervical disease in a brazilian population. **Biomed Res. Int.**, New York, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/146079>>. Acesso em: 15 fev. 2014.

MBULAITEYE, S. M. et al. HIV and cancer in Africa: mutual collaboration between HIV and cancer programs may provide timely research and public health data. **Infect. Agent. Cancer**, Bethesda, v. 6, no. 1, p. 16, 2011.

MELO, W. A. et al. Cancêr de colo uterino: fatores associados em mulheres acometidas no noroeste paranaense. In: EPCC- ENCONTRO INTERNACIONAL DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA, 7., 2011. **Anais...** Maringá: Centro Universitário de Maringá, 2011.

NENÊ, B. et al. Determinants of women's participation in cervical câncer screening trial, Maharashtra, India. **Bull. World Health Organ.**, New York, v. 85, no. 4, p. 264-272, 2007.

OJIYI, E. C. et al. Local risk factors in genital human papilloma virus infection in cervical smears. **Ann. Med. Health Sci. Res.**, Mumbai, v. 3, p. 529-35, 2013. Disponível em: <<http://www.amhsr.org/text.asp?2013/3/4/529/122082>>. Acesso em: 23 fev. 2014.

OPAS-Organización Panamericana de la Salud. Strategies for cervical cancer prevention using visual inspection with acetic acid screening and cryotherapy treatment. In: PAHO WORKSHOP FOR LATIN AMERICA AND THE CARIBBEAN, 2011, Guatemala City. Disponível em: [new.paho.org / hq / index.php opção? = com\\_docman & task = doc\\_download & gid = 14728 & Itemid =>](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=14728&Itemid=>). Acesso em: 18 mar. 2013.

PEIRSON, L. et al. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. **Syst. Rev.**, London, v. 2, p. 35, 2013. Disponível em: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/2/1/35>>. Acesso em: 25 jan. 2014.

PELLOSO, S. M.; CARVALHO, M. D. B.; HIGARASHI, I. H. Conhecimento das mulheres sobre o câncer cérvico-uterino. **Acta Sci., Health Sci.**, Maringá, v. 26, n. 2, p. 319-324, 2004.

PIAS, A. A.; VARGAS, V. R. A. Avaliação dos exames citológicos de papanicolaou com células epiteliais atípicas e respectivos exames colposcópicos com relação aos exames histopatológicos. **RBAC**, Rio de Janeiro, v. 41. n. 2, p. 155-160, 2009.

PINTO, A. P.; TULIO, S.; CRUZ, O.R. Co-fatores do Hpv na oncogênese cervical. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 73-78, 2002.

PITTA, D. R. et al. Classificação filogenética dos genótipos de papilomavírus humano em neoplasia intraepitelial cervical de alto grau em mulheres de uma região urbana brasileira densamente povoada. **Med. J.**, São Paulo, v. 127, no. 3, p. 122-127, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802009000300003>>. Acesso em: 22 fev. 2012.

PRETI, V. B. et al. Neoplasia intraepitelial cervical de alto grau durante a gestação: experiência de um serviço do Sul do Brasil. Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 12, 2009. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032009001200005&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009001200005&lng=pt&nrm=iso)>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032009001200005>>. Acesso em: 22 fev. 2012.

QIAO, Y. L. et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. **Lancet Oncol.**, London, v. 9, no. 10, p. 929-936, 2008.

RAMA, C. et al. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 42, n. 3, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102008000300004>>. Acesso em: 26 out. 2013.

RIJKAART, D. C. et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. **Br. J. Cancer**, London, v. 106, p. 975-981, 2012. Disponível em: [www.bjcancer.com](http://www.bjcancer.com)>. Acesso em: 24 jan. 2014.

RUSSO, E. **Desempenho diagnóstico do Teste de Schiller no Programa de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino em São José –SC**. 2008. 137 f. Dissertação (Mestrado em Saude Publica – Area de Concentracao em Epidemiologia)-Programa de Pós-Graduação em Saude Publica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

RUSSOMANO, F. et al. A recorrência de neoplasia intra-epitelial cervical em humanos o vírus da imunodeficiência mulheres infectados tratados por meio de excisão eletrocirúrgica da zona de transformação (LLETZ), no Rio de Janeiro, Brasil. **Med. J.**, Sao Paulo, v. 131, n. 6, 2013. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802013000600405&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802013000600405&lng=en&nrm=iso)> <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2013.1316578>>. Acesso em: 18 jan. 2014.

SANKARANARAYANAN, R. et al. Visual inspection methods for cervical cancer prevention. **Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, Amsterdam, v. 26, no. 2, p. 221-232, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075441>>. Acesso em: 12 ago. 2013.

SANKARANARAYANAN, R. 'See-and-treat' works for cervical prevention: what about controlling the high burden in India? **Indian J. Med. Res.**, New Delhi, v. 135, no. 5, p. 576-579, 2012. Disponível em: <<http://www.ijmr.org.in/text.asp?2012/135/5/576/97715>>. Acesso em: 12 ago. 2013.

SANTOS, C. G. S. **O Diagnóstico do câncer cérvico-vaginal**. 2011. 37 f. Monografia (Especialização em Citologia Clínica)-Centro de Consultoria Educacional, Universidade Paulista, Recife, 2011.

SAXENA, U.; SAUVAGET, C.; SANKARANARAYANAN, R. Evidence-based Screening, early diagnosis and treatment strategy of cervical cancer for national policy in low-resource countries: example of India. **Asian Pac. J. Cancer Prev.**, Bangkok, v. 13, no. 4, p. 1699-1703, 2012.

SHETTY, M. K.; LONGATTO-FILHO, A. Early detection of breast, cervical, ovarian and endometrial cancers in low resource countries: an integrated approach. **Indian J. Surg. Oncol.**, New Delhi, v. 2, no. 3, p. 165-171, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272175/>>. Acesso em: 11 jan. 2012.

SILVA, I. D. C. G. **Diagnóstico molecular de HPV**. São Paulo: Centro de Genomas. Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina, 2009.

TERRASSE, V.; GALDIN, N. **Latest world cancer statistics**: global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: marked increase in breast and cervix cancers must be addressed. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2013. (Press Release, n. 223).

VASCONCELOS, C. T. M. et al. Análise da cobertura e dos exames colpocitológicos não retirados de uma Unidade Básica de Saúde. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 324-330, 2010. Disponível em: <[www.ee.usp.br/reeusp/](http://www.ee.usp.br/reeusp/)>. Acesso em: 28 fev. 2012.

WATSON-JONE, D. et al. High prevalence and incidence of human papillomavirus in a cohort of healthy young african female subjects. **Sex. Transm. Infect.**, London, v. 89, p. 358-365, 2013.

WHO-World Health Organization. Avaliação colposcópica da neoplasia intraepitelial cervical. In: CURSO de Formação em Colposcopia: prática. Índia: International Agency for Research on Cancer (IARC). Screening Group, 2013a. cap. 7. Disponível em: <<http://screening.iarc.fr>>. Acesso em: 15 nov. 2012.

WHO-World Health Organization. Introdução à neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) In: COLPOSCOPIA e tratamento para neoplasia intraepitelial cervical: manual para principiantes. Índia: International Agency for Research on Cancer (IARC). Screening Group, 2013b. cap. 2. Disponível em: <<http://screening.iarc.fr>>. Acesso em: 15 nov. 2012.

YANG, H. J. Aberrant DNA methylation in cervical carcinogenesis. **Chin. J. Câncer**, Austin, v. 32, no. 1, p. 42-48, 2013.

ZHEN, S.; MING-HU, C.; BIAN, L. H. Glutathione s-transferase polimorfismo interações com status de fumar e Infecção por HPV em colo do útero câncer de risco: uma meta-análise baseada em evidências. **Plos ONE**, Estados Unidos, v. 8, no. 12, p. e83497, 2013.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v. 92, no. 9, p. 690-698, 2000.

## **CAPÍTULO II**

### **2.1 ARTIGO CIENTÍFICO: CITOLOGIA ONCÓTICA E INSPEÇÃO VISUAL COMO MÉTODOS PARA TRIAGEM DE LESÕES CERVICAIS**

## Citologia oncótica e inspeção visual como métodos para triagem de lesões cervicais

**Eliana Dias Pereira Cismer<sup>1\*</sup>, Angela Andréia França Gravena, Sheila Rocha Brischiliari, Cátia Milene Dell Agnolo, Tiara Cristina Romeiro, Marcia Edilaine Lopes Consolaro, Nelson Uchimura, Maria Dalva de Barros Carvalho, Sandra Marisa Pelloso**

### Resumo

O câncer cervical (CC) continua sendo um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento. Nos últimos anos, surgiram algumas possibilidades de métodos alternativos ou combinados para o rastreamento desse tipo de câncer. O estudo teve como objetivo comparar o desempenho dos exames de inspeção visual com ácido acético (VIA), inspeção visual com lugol (VILI) e da citologia oncótica (CO) de 459 mulheres atendidas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Maringá - Paraná, Brasil, como método de rastreamento de lesões cervicais pré-malignas usando a colposcopia com biópsia dirigida como padrão ouro. Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo de corte transversal e prospectivo. As pacientes realizaram o exame de CO, seguido por VIA e VILI. À alteração de qualquer dos testes, foram encaminhadas para colposcopia e biópsia, se necessário. Os dados foram analisados estatisticamente. Os resultados demonstraram que VIA foi positivo em 7,8% dos casos, VILI em 17,9% e 2,4% apresentaram exame de CO positiva. A colposcopia foi realizada em 40 mulheres, das quais sete tiveram biópsia positiva. Dessas biópsias, cinco (71,4%) foram positivos também para VIA, quatro (57,1%) para VILI e uma (14,3%) para o exame CO. Sensibilidade para VIA, VILI e Citologia foi de 71,4%, 57,1% e 14,3%, respectivamente. Especificidade para VIA, VILI e Citologia foi de 90,9%, 84,8% e 81,8%, respectivamente. O valor preditivo positivo para VIA, VILI e CO foi de 61,9%, 45,4% e 15,7%, respectivamente, enquanto o valor preditivo negativo foi de 93,6%, 89,7% e 81,4%. Assim, dos exames analisados VIA demonstrou melhor sensibilidade e especificidade, seguida pelo VILI. Portanto, a pesquisa indica que os métodos alternativos de inspeção visual são seguros e podem contribuir para o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, para o controle do CC, pelo seu baixo custo e especialmente a leitura imediata do resultado do exame, o que facilita o tratamento já na primeira consulta e pode minimizar a perda de casos positivos não tratados.

**Palavras-chave:** colo do útero - esfregaço vaginal - citologia - ácido acético - rastreamento

---

1 Mestranda pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Maringá. Endereço para correspondência: liacismer@gmail.com



## **Abstract**

Cervical cancer (CC) continues to be a significant public health issue in Brazil and worldwide, but especially in developing countries. In recent years a number of possible cancer screening methods have emerged including alternative methods or combined methods. Current investigation compares the performance of visual inspection tests with acetic acid (VIA), visual inspection with Lugol (VILI) and cytology (CO) of 459 females attended in Basic Health Units (BHU) in Maringá PR Brazil, as a screening method of pre-malignant cervical lesions using colposcopy with directed biopsy as standard. Current quantitative, descriptive, cross-sectional and prospective study involved patients who were examined by CO, followed by VIA and VILI. Any altered tests were referred to colposcopy and biopsy if required. Data were analyzed statistically. Results showed that VIA was positive in 7.8% of cases, VILI in 17.9 % and 2.4 % had positive CO tests. Colposcopy was performed in 40 females, of whom 7 had positive biopsies. Five biopsies (71.4 %) were also positive by VIA; 4 (57.1 %) by VILI and 1 (14.3%) by CO test. Sensitivity for VIA, VILI and cytology was 71.4 % , 57.1 % and 14.3 %, respectively. Specificity for VIA, VILI and cytology was 90.9 %, 84.8 % and 81.8 %, respectively. The positive predictive value for VIA, VILI and CO was 61.9 %, 45.4 % and 15.7 %, respectively, while the negative predictive value was 93.6 %, 89.7 % and 81.4 %. Out of the examinations analyzed, VIA showed better sensitivity and specificity, followed by VILI. Therefore, research indicated that alternative visual inspection methods were safe and might contribute towards early diagnosis and consequently towards CC control, due to its low cost and especially the immediate reading of the test result. The latter facilitates treatment at the first appointment and minimizes the loss due to untreated positive cases.

**Keywords:** cervical - vaginal smear - cytology - acetic acid - screening.

## **Introdução**

A mortalidade por câncer no mundo cresceu 20% na última década, alcançando 8,2 milhões somente em 2012, demonstrando a expansão da doença nos países em desenvolvimento (Terrassi e Galdin, 2013). O câncer cervical (CC) é o segundo tumor mais frequente na população feminina, atrás apenas do câncer de mama, e ocupando o terceiro lugar geral no Brasil. Por ano, faz cerca de 4.800 vítimas fatais, com risco estimado de 15,33/100 mil mulheres (INCA, 2014). Para o Brasil, esperam-se 576 mil novos casos de cânceres em 2014 (INCA, 2013), sendo a estimativa para 2015 de 20.669 casos novos de câncer de colo uterino, conforme o relatório do Globocan 2012 (Ferlay et al., 2013).

A principal característica do CC é ser detectado precocemente, antes da forma invasiva. Contudo, o CC apresenta-se ainda como um permanente desafio para os gestores da saúde pública, especialmente nos países menos desenvolvidos, que concentram 83% dos casos e 86% dos óbitos do mundo (Gamarra et al., 2010).

Um dos pontos mais importantes na prevenção do CC são os programas de rastreamento, que podem reduzir em até 80% a mortalidade através de um diagnóstico precoce, sendo a colpocitologia oncótica (CO) o método mais difundido em todo o mundo (INCA, 2013). Assim, torna-se relevante que todo e qualquer processo de triagem ofereça índices adequados de sensibilidade e especificidade, que minimizem ao máximo os resultados falso positivos e falso negativos, para que sejam reduzidos os altos níveis de ansiedade e investigações desnecessárias provocadas por esses resultados.

Nota-se a importância da realização de mais pesquisas neste campo no Brasil, uma vez que um dos problemas enfrentados é a falta de retorno das pacientes com exames alterados para a continuidade do tratamento necessário, o que é confirmado pelos estudos de Vasconcelos et al. (2010). Dessa forma, nos últimos anos, surgiram muitas possibilidades de métodos alternativos ou combinados para esse rastreamento, como a inspeção visual do colo uterino com ácido acético (VIA) e também a inspeção visual do colo uterino com lugol (VILI), que são técnicas relativamente baratas e que permitem a utilização da estratégia “inspeção-intervenção”, à medida que a detecção da alteração é imediata e já possibilita a intervenção do profissional que faz a inspeção.

Assim, o presente estudo tem como objetivo comparar o desempenho dos exames de VIA, VILI e CO de mulheres atendidas na Rede Básica de Saúde de Maringá-PR.

## **Materiais e Método**

Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo de corte transversal e prospectivo, realizado nas 25 Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Maringá-Paraná. Para cálculo da amostra utilizaram-se dados do censo demográfico de 2007, em que a população de mulheres residentes em Maringá na faixa etária de 20 a 69 anos era de 76.598. Este trabalho faz parte de uma pesquisa maior, onde a amostra foi intencional, por conveniência, composta de 382 mulheres, considerando intervalo de confiança de 95%, com acréscimo de 20% para possíveis perdas, o tamanho total da amostra foi de 459 mulheres atendidas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município no período de dezembro de 2011 a abril de 2013 para realização da citologia oncótica de rotina.

Destas 459 mulheres, 45 apresentaram resultados alterados para detecção de DNA-HPV e/ou alteração na CO e foram então encaminhadas para avaliação ginecológica especializada na Clínica da Mulher. Porém, somente 40 compareceram às consultas, sendo submetidas à colposcopia. Em nossa pesquisa, utilizamos os dados de VIA, VILI e CO coletados anteriormente e avaliamos a eficácia dos exames diante das 40 colposcopias realizadas, a partir das sete biópsias que foram necessárias como padrão ouro.

Os critérios de inclusão foram: mulheres na faixa etária de 20 a 69 anos e que aceitaram fazer parte da pesquisa. Critérios de exclusão: mulheres que apresentaram sangramento, relação sexual nas últimas 24h, hysterectomizadas, gestantes e mulheres em tratamento ginecológico.

A coleta de dados epidemiológicos e de material biológico foi realizada em todas as UBS de saúde de Maringá, considerando-se a média de exames de CO realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de Maringá, em cada unidade nos anos de 2008, 2009 e 2010 para os dados amostrais.

Para a coleta de dados foi utilizado um formulário estruturado, com questões fechadas relativas ao comportamento das variáveis de risco. O formulário foi aplicado individualmente pelos pesquisadores e o sujeito teve privacidade para as respostas.

Os procedimentos tiveram as seguintes etapas: preenchimento do questionário, realização da coleta de material biológico para CO, VIA a 5% e VILI. Todas as etapas foram realizadas pelas pesquisadoras(enfermeiras).

Foram realizadas as coletas de material por esfregaço tríplice representativos do raspado vaginal, ectocervical e endocervical, com espátula de Ayre e escovas cytobrush, pela técnica de Papanicolaou. Foi utilizado o Sistema Bethesda/2001 para a emissão dos resultados. Após a CO, foi realizada inspeção do colo do útero e após embrocação com ácido acético a 5% (VIA), seguida pela embrocação com lugol (VILI), conforme indicações do International Agency for Research on Cancer (WHO, 2013). Os resultados de VIA e VILI foram registrados depois de 01 min de espera como negativo ou positivo, sendo VIA positivo aquele com área aceto-branca visível a olho nu e VILI positivo aquele com áreas iodo negativas. Como instrumento para detecção precoce de lesões cervicais pré-malignas foi utilizada a colposcopia com biópsia dirigida como padrão ouro.

A aplicação do questionário e a coleta do material e leitura das inspeções uterinas foram realizadas pelas pesquisadoras, após treinamento específico e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelas pacientes.

Os resultados obtidos foram organizados em planilha do *Microsoft Excel 2010* e analisados posteriormente no EPI-INFO 3.5.1. Para análise estatística foram elaboradas tabelas de frequência para descrição dos dados e realizados testes de especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo para verificar possíveis associações entre variáveis em estudo.

O projeto teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá (Copep) sob nº 753/2010, conforme Resolução 466/2012 CNS e ainda pelo Comitê Avaliador de Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde, instituído pela Portaria nº 01/2010.

## Resultados

Do total das 459 mulheres avaliadas, 426 (92,8%) tinham escolaridade menor que oito anos; 258 (56,2%) tinham companheiro com relação estável; 227 (49,5%) idade entre 20 a 39 anos, com média de  $41 \pm 12,1$  anos. Na Tabela 1, das 459 pacientes incluídas no estudo, verificou-se VIA positivo em 36 (7,8%), VILI positivo em 82 pacientes (17,9%) e 11 (2,4%) com presença de lesões cervicais, sendo uma (0,2%) lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), duas (0,4%) lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), uma (0,2%) célula glandular atípica (AGC), sete (1,5%) células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US). Além disso, 56,8% apresentaram resultados inflamatórios.

**Tabela 1. Resultado do exame de VIA (ácido acético), VILI (lugol) e colpocitologia oncológica (CO), entre mulheres atendidas da Rede Básica de Saúde de Maringá - Paraná. 2014**

	n(459)	%
<b>VIA</b>		
Positivo	36	7,8
Negativo	423	92,2
<b>VILI</b>		
Positivo	82	17,9
Negativo	377	82,1
<b>CO</b>		
Alterado	11	2,4
Normal	448	97,6

Do total de 459 mulheres estudadas, 45 apresentaram alteração em algum dos exames realizados, sendo estas encaminhadas para consulta ginecológica especializada, mas apenas 40 compareceram à consulta. Destas 40, a colposcopia mostrou-se alterada em sete (1,52%) casos, que foram posteriormente avaliados por meio de biópsia, que demonstrou um (2,5%) caso de HPV (*Papilomavírus humano*), dois (5,0%) neoplasia intraepitelial cervical (NIC) I, um (2,5%) NIC II, 02 NIC III (5,0%) e um (2,5%) metaplasia escamosa. Assim, seis casos com resultados de citologia normal apresentaram alterações após realização da colposcopia e biópsia dirigida, sendo um HPV, dois NIC I, dois NIC III. Além disso, uma mulher apresentou resultado de metaplasia na biópsia. Na Tabela 2 é mostrada a correlação entre os exames de VIA, VILI e CO com os resultados das biópsias realizadas.

**Tabela 2. Correlação do exame de VIA (ácido acético), VILI (Lugol) e colpocitologia oncótica (CO) com o resultado do exame de biópsia em sete mulheres atendidas na Rede Básica de Saúde. Maringá - Paraná. 2014**

Testes	Biópsia (n. 07)	
	Positivo	Negativo
<b>VIA</b>		
Positivo	5 (71,4%)	2 (8,6%)
Negativo	2 (28,6%)	5 (71,4%)
<b>VILI</b>		
Positivo	4 (57,1%)	3 (42,9%)
Negativo	3 (42,9%)	4 (57,1%)
<b>CO</b>		
Alterado	1 (14,3%)	6 (85,7)
Normal	6 (85,7%)	1 (14,3%)

A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) são mostrados na Tabela 3.

**Tabela 3. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo dos testes de triagem em mulheres da Rede Básica de Saúde. Maringá - Paraná. 2014**

Testes	Sensibilidade	Especificidade	VPP*	VPN**
VIA	71,4%	90,9%	61,9%	93,6%
VILI	57,1%	84,8%	45,4%	89,7%
CO	14,3%	81,8%	15,7%	81,4%

\* valor preditivo positivo      \*\* valor preditivo negativo      # n ( 07)

Os três exames analisados demonstraram boa especificidade, porém a VIA mostrou-se com o maior índice (90,0%), assim como também demonstrou a melhor sensibilidade (71,4%), seguida pela VILI com 57,1% de sensibilidade e 84,8% de especificidade. Os dados são confirmados através do VPN de 93,6% para VIA e 89,7% para VILI.

**Quadro 1. Distribuição das amostras alteradas, conforme resultados dos testes VIA, VILI, CO e biópsia realizados nas mulheres da Rede Básica de Saúde de Maringá - Paraná. 2014**

AMOSTRA (n 07)	VIA	VILI	COBIÓPSIA	
36	NEG*	NEG	NL***	HPV
46	POS**	NEG	NL	METAP.
162	POS	POS	NL	NIC III
212	POS	NEG	NL	NIC III
302	POS	POS	NIC II	NIC II
379	POS	POS	NL	NIC I
387	POS	POS	NL	NIC I

\* Positivo      \*\* Negativo      \*\*\* Normal

Observa-se no Quadro 1 que dos sete exames de biópsias realizados, a maioria (4) foi positiva para VIA e VILI, confirmando a sensibilidade dos exames, enquanto que o exame de citologia oncológica foi positivo em apenas um dos casos de biópsias alterados, demonstrando o alto índice de resultados falso negativos emitidos por esse laudo.

## Discussão

O câncer cervical afeta predominantemente mulheres de baixo nível socioeconômico, sendo imperativas as ações para sua redução. Sem uma intervenção urgente, as mortes por

câncer cervical são projetadas para aumentar em quase 25% ao longo dos próximos dez anos (Consul et al., 2012).

Neste estudo, foram abordadas mulheres que são atendidas pelo Sistema Único de Saúde de Maringá, que embora seja um sistema universal para todas as classes sociais, concentra o maior número de atendimentos para pessoas de baixo e médio nível socioeconômico.

Em relação ao estado civil, 56,2% da amostra tinham companheiros. Para Leal et al. (2003), o estado civil casada ou com companheiro fixo aumenta em 58% o risco de desenvolver alteração celular cervical.

Da amostra estudada nesta pesquisa, 40 mulheres foram submetidas ao exame de colposcopia e sete delas apresentaram características positivas para neoplasia intraepitelial cervical (NIC), sendo realizada biópsia de colo uterino. O diagnóstico colposcópico da neoplasia cervical depende do reconhecimento de quatro características principais: intensidade (tonalidade da cor) do aceto-branqueamento, margens e contorno superficial das áreas aceto-brancas (VIA), características vasculares e alterações cromáticas depois da aplicação de iodo (VILI). O surgimento de uma dessas características anormais em uma área localizada na zona de transformação aumenta a probabilidade de diagnóstico de lesão neoplásica. É preciso ter uma boa habilidade para fazer a diferenciação entre NIC de baixo grau, metaplasia escamosa imatura e lesões inflamatórias (WHO, 2013).

O rastreio da lesão pré-cancerosa implica na utilização de testes para a detecção das formas iniciais da doença, o que muitas vezes ocorre silenciosamente em mulheres saudáveis. Assim, o objetivo dos programas de rastreamento é reduzir a morbimortalidade pelo CC, através do diagnóstico precoce das lesões do colo do útero, quando há maior chance de que o tratamento seja eficaz.

O método padrão para triagem do CC em estágio inicial na população em geral é a CO, que avalia características morfológicas de células cervicais (Arbyn et al., 2008). Mesmo com o uso rotineiro da citologia como método de rastreio verifica-se que as taxas de incidência e de mortalidade ainda permanecem desafiando as medidas até então adotadas, sinalizando possíveis deficiências na oferta, no acesso e na qualidade das referidas ações (Albuquerque, 2009).

A eficácia de métodos alternativos, como VIA e VILI, para triagem do câncer cervical, é estudada amplamente em vários países, em especial por seu baixo custo, fator muito importante para os países em desenvolvimento (Deodhar et al., 2012; Consul et al., 2012).

A inspeção visual com ácido acético é muito utilizada nos países com baixos recursos, inclusive como padrão para tratamento (método “ver-tratar”) como, por exemplo, em uma pesquisa realizada no Sudeste rural da Nigéria, onde mulheres com lesões VIA positivas foram selecionadas para avaliar dois tipos de tratamento: cirurgia de alta frequência e crioterapia. (Chigbu e Onyebuch, 2014).

No presente estudo, encontramos uma prevalência para VIA positivo de 7,8%, uma incidência próxima à encontrada por outros autores (6,6%) em pesquisa realizada com 8.851 mulheres de Angola (MUWONGE et al., 2010) e também por Ibrahim et al. (2012) de 7,6%. No entanto, nosso índice de positividade foi menor que os detectados por Ghosh et al. (2012) - 13%, Consul et al. (2012) 13,8% e ainda 16,9% no estudo realizado por outros pesquisadores em um projeto multinacional designado como "Tecnologias de Triagem de avanço rápido Testing" com 5.519 mulheres (Deodhar et al., 2012).

Com relação ao VILI e CO, encontramos em nossas pesquisas resultados positivos de 17,1% e 2,4%, respectivamente. Outros estudos analisados demonstram resultados similares: VILI- 15,6% e Citologia- 6,1% (Deodhar et al., 2012); 11,7%- VILI e 3,71% de Citologia (Ghosh et al., 2012). Porém, outro estudo apresentou 11,4% para VILI e 16,2% para Citologia (Consul et al., 2012), sendo este último bem acima do resultado encontrado nesta pesquisa.

No que se refere à sensibilidade e especificidade dos testes avaliados, observamos que a sensibilidade/especificidade para a VIA, VILI e CO foi de 71,4%/90,9%, 57,1%/84,8% e 14,3%/81,8%, respectivamente. Nos estudos analisados, encontramos 64,5%/84,2%, 64,5%/85,5% e 67,7%/95,4% (Deodhar et al., 2012); 89,5%/91,2%, 100%/93,3% e 52,6%/99,1% (Ghosh et al., 2012). E, vemos ainda os trabalhos realizados por Albert e Ibrahim para VIA e CO: 60%/94,4% e 60%/100% (Albert et al., 2012); 60,2%/47,7% e 41,9%/83,8% (Ibrahim et al., 2012).

O exame de inspeção visual com ácido acético, quando é realizado por profissionais que foram devidamente treinados, apresenta sensibilidade variável entre 41% e 79% (Saxena et al., 2012), apesar da limitação na leitura do exame, relacionada à subjetividade do profissional. Mostra-se associado a uma diminuição de 25 a 35% na incidência do CC e na frequência de NIC grau 2 ou lesões piores em ensaios randomizados controlados, (Sankaranarayanan et al., 2012).

Os resultados do presente estudo estão de acordo com outros da literatura que mostram melhor sensibilidade para VIA e VILI em relação à citologia. A especificidade mostrou-se alta para os três testes analisados. Assim, testes visuais (VIA e VILI), como métodos de rastreio do CC, podem ser usados isoladamente em ambientes de baixos recursos, mas têm seus



resultados melhorados quando usados em associação à citologia oncótica, como foi realizado em nossa pesquisa.

À análise custo-efetividade de estratégias de triagem do câncer cervical, os estudos demonstram que a utilização da VIA, como teste base para tratamento imediato dos casos avaliados como positivos na primeira consulta, é igualmente eficaz na redução da incidência do câncer em relação ao tratamento em uma visita subsequente (Gaffikin et al., 2007; Sankaranarayanan, 2012).

Em um estudo controlado randomizado - cluster com cerca de 76 mil mulheres, realizado na Índia, VIA mostrou-se muito eficaz, com resultados estatisticamente significativos na redução da mortalidade por CC na população avaliada, com um impacto estimado pelos pesquisadores de 22 mil mortes por CC evitáveis na Índia e 72.600 mortes em países menos desenvolvidos (Shastri et al., 2014).

Portanto, a VIA mostra-se importante como opção imediata de teste de triagem, tendo em vista o número de mulheres em locais com recursos limitados nos países em desenvolvimento, que muitas vezes abandonam o tratamento após a primeira consulta. Shetty e Longatto-Filho (2011) afirmam que o uso da estratégia de uma única consulta como alternativa nos países de baixos recursos tende a reduzir custos, assegurar maior adesão da paciente e diminuir o risco de perda de seguimento.

Os resultados das pesquisas realizadas sobre a efetividade do VILI como método de triagem para o CC sugerem que ele pode ser usado positivamente, contribuindo com o programa de prevenção e controle do câncer do colo uterino (Eishima e Okasaki, 2007; Russo, 2008; El-Shalakany et al., 2008). VILI apresenta-se como um importante mecanismo de triagem dentro dos programas de detecção precoce e prevenção deste câncer pela facilidade, rapidez de execução e baixo custo, uma vez que a leitura é feita a olho nu na primeira consulta. Mas, é relevante lembrar que o teste não deve ser visto como método substitutivo à CO, pois apenas indica que áreas iodo negativas devem ser avaliadas pela colposcopia, por apresentarem anormalidades suspeitas (Eishima e Okasaki, 2007).

A CO é o método mais difundido mundialmente para o rastreamento do CC por ser um exame rápido, de fácil acesso, e de baixo custo (Vasconcelos et al., 2010). Porém, a citologia oncótica pode ser realizada de duas formas: método convencional e em base líquida (Rama et al., 2008). A utilização de diferentes técnicas para coleta do esfregaço e preparação das lâminas pode levar a fatores de confusão que têm repercussão direta no resultado do laudo final, alterando a sensibilidade e especificidade dos testes (Americo et al., 2010).

Em nossa pesquisa, o exame de CO apresentou menor sensibilidade que os outros testes avaliados. Apesar disso, a triagem cervical através da CO mostrou resultados satisfatórios em um estudo de coorte observado por pesquisadores em uma meta-análise, reduzindo significativamente a incidência do CC em comparação com mulheres que nunca realizaram nenhum teste de triagem. Além disso, estudos, tipo caso controle, estabeleceram proteção contra o CC quando da realização da citologia, concordando com outros pesquisadores que apesar das dificuldades de infraestrutura e de pessoal capacitado o método pode ser usado com segurança para a triagem deste tipo de câncer (Peirson et al., 2013).

Aspecto relevante sobre a CO é a análise do número de resultados falso positivos que varia em diferentes revisões, entre 10 a 30%. Porém, parece que o maior problema reside nas percentagens de resultados falso negativos que variam entre 20 a 30% (Russo, 2008). O resultado falso negativo em um teste de rastreamento é mais preocupante que o falso positivo, já que as mulheres falso negativas poderão ser perdidas e permanecerão com risco de desenvolver câncer (Rama et al., 2008).

## **Conclusão**

O estudo indica que a utilização dos testes de inspeção visual com ácido acético e lugol, associados ao exame de citologia oncótica, especialmente no conjunto de ações desenvolvidas na atenção primária da saúde, pode contribuir para o diagnóstico precoce e consequentemente para o controle do CC.

Levando em consideração os resultados encontrados de boa sensibilidade e especificidade para VILI e VIA e ainda as vantagens como facilidade, rapidez, baixo custo e especialmente a leitura imediata do resultado do exame, o que facilita o tratamento já na primeira consulta, o presente estudo corrobora com outros ao mostrar que os testes avaliados têm grande utilidade para a melhoria dos programas de atenção à saúde da mulher, no que tange à possibilidade de um tratamento mais imediato que pode minimizar a perda dos casos alterados que não voltam para acompanhamento e tratamento das lesões.

Torna-se relevante salientar que, tendo em vista a subjetividade dos testes de inspeção visual do colo do útero, o presente estudo pode apresentar algum viés relacionado a esse aspecto, sendo necessária a expansão das pesquisas para outras regiões, com amostras mais expressivas.

## Referências

- Albert SO, Oguntayo OA, Samaila MOA, et al (2012). Comparative study of visual inspection of the cervix using acetic acid (VIA) and Papanicolaou (Pap) smears for cervical cancer screening. *Ecancermedicalsecience*, 6:262.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3408898/pdf/can-6-262.pdf>.
- Albuquerque KM, Frias PG, Andrade CLT, et al (2009). Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer Cervical em Pernambuco, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 25(supl. 2):S301-S9.  
<http://www.scielo.br/pdf/csp/v25s2/12.pdf>.
- Americo CF, Chagas ACMA, Lopes EM, et al (2010). Análise da influência do acondicionamento diferenciado de lâminas para colpocitologia no resultado laboratorial. *Texto & Contexto Enferm*, 19(2):343-50.  
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71416097016>.
- Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al (2008). Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 111:167-77.  
<http://apps.szu.cz/svi/cejph/archiv/2008-sup-09-full.pdf>.
- Chigbu CO, Onyebuch, AK (2014). Use of a portable diathermy machine for LEEP without colposcopy during see-and-treat management of VIA-positive cervical lesions in resource-poor settings. *Int J Gynaecol Obstet*, 125(2):99-102.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556087>.
- Consul S, Agrawal A, Sharma A, et al (2012). Comparative study of effectiveness of Pap smear versus visual inspection with acetic acid and visual inspection with Lugol's iodine for mass screening of premalignant lesion of cervix. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 33(3):161-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248422>.
- Deodhar K, Sankaranarayanan R, Jayant K, et al (2012). Accuracy of concurrent visual and cytology screening in detecting cervical cancer precursors in rural India. *Int J Cancer*, 131(6): E954-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581670>.
- Eishima SY, Okasaki ELFJ (2007). Teste de Schiller: revisão da literatura. *Rev Enferm UNISA*, (8):72-4. <http://www.unisa.br/graduacao/biologicas/enfer/revista/arquivos/2007-16.pdf>.
- El-Shalakany AH, Saeed MM, Abdel MR, et al (2008). Inspeção visual directa do colo com Lugol iodo para a detecção de lesões cervicais. *J Baixa Genit Trato Dis*, 12 (3):193-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596460>.

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al (2013). GLOBOCAN 2012: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Lyon: International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr>.
- Gaffikin L, Mcgrath JA, Arbyn M, et al (2007). Visual inspection with acetic acid as a cervical cancer test: accuracy validated using latent class analysis. *MC Med Res Methodol*, 7:36. <http://link.springer.com/.../10.1186%2F1471-2288-7-36>.
- Gamarra CJ, Valente JG, Silva GA, et al (2010). Correção da magnitude da mortalidade por câncer cervical no Brasil, 1996-2005. São Paulo. *Rev. Saúde Pública*, 44(4):628-39. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000400006>.
- Ghosh P, Gandhi G, Kochar PK, et al (2012). Visual Inspection of cervix with Lugol's iodine for early detection of premalignant & malignant lesions of cervix. *Indian J Med Res*, 136(2):265-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3461739/>.
- Ibrahim A, Aro AR, Rasch V, et al (2012). Cervical cancer screening in primary health care setting in Sudan: a comparative study of visual inspection with acetic acid and Pap smear. *Int J Womens Health*, 4:67-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3302762/>.
- INCA-Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2013). Câncer cervical. <http://www.inca.gov.br>.
- INCA-Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância (2014). Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro. <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>.
- Leal EAS, Junior OSL, Guimarães MH, et al. (2003) Precursoras do câncer de colo em mulheres adolescentes e adultas jovens do município de Rio Branco – Acre. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 25(2):81-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032003000200002>.
- Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, et al (2013). Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2:35. <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/2/1/35>.
- Rama C, Roteli-Martins C, Derchain S, et al (2008). Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. *Rev Saúde Pública*, 42(3):411-9.
- Russo E (2008). Desempenho diagnóstico do Teste de Schiller no Programa de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino em São José–SC. 2008. 137 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública – Área de Concentração em Epidemiologia)-Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

- Sankaranarayanan R, Nessa A, Esmey PO, et al (2012). Visual inspection methods for cervical cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 26(2):221-32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075441>.
- Sankaranarayanan R (2012). 'See-and-treat "works for cervical prevention: what about controlling the high burden in India? *Indian J Med Res*, 135(5):576-9.  
<http://www.ijmr.org.in/text.asp?2012/135/5/576/97715>.
- Saxena U, Sauvaget C, Sankaranarayanan R (2012). Evidence-based screening, early diagnosis and treatment strategy of cervical cancer for national policy in low-resource countries: example of India. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13:1699-1703.  
<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.4.1699>.
- Shastri SS, Mitra I, Mishra GA, et al (2014). Effect of VIA screening by primary health workers: randomized controlled study in Mumbai, India. *J Natl Cancer Inst*.  
<http://jnci.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/21/jnci.dju009.full.pdf+html>.
- Shetty MK, Longatto-Filho A (2011). Early detection of breast, cervical, ovarian and endometrial cancers in low resource countries: an integrated approach. *Indian J Surg Oncol*, 2(3):165-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272175/>.
- Terrasse V, Galdin N (2013). Latest world cancer statistics: global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: marked increase in breast and cervix cancers must be addressed. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer (IARC). (Press Release, n. 223).
- Vasconcelos CTM, Neto JAV, Castelo ARP, et al (2010). Análise da cobertura e dos exames colpocitológicos não retirados de uma Unidade Básica de Saúde. *Rev Esc Enferm USP*, 44(2):324-30. <http://www.ee.usp.br/reeusp/>.
- WHO-World Health Organization (2013). Avaliação colposcópica da neoplasia intraepitelial cervical. In: Curso de formação em colposcopia: prática. India. International Agency for Research on Cancer (IARC). Screening Group. cap. 7. <http://screening.iarc.fr>.

## CAPÍTULO III

### 3.1 CONCLUSÕES

- 1) VIA apresentou o melhor índice de sensibilidade e especificidade dos três exames analisados;
- 2) VILI apresentou também boa referência de sensibilidade e especificidade;
- 3) citologia oncótica tem pouca sensibilidade, mas tem boa especificidade;
- 4) é possível e útil o uso da VIA e VILI como métodos complementares à CO;
- 5) muitos casos seriam perdidos se fosse realizado apenas a CO;
- 6) VIA e VILI são exames de fácil execução e de baixo custo, sendo passíveis de implementação na rotina do município de Maringá;
- 7) é necessário divulgar mais amplamente os resultados destas pesquisas que demonstram a viabilidade e a importância desses métodos de triagem alternativos.

### 3.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Muitas pesquisas têm sido realizadas no sentido de padronizar um programa de rastreamento do câncer cervical que seja eficaz o suficiente para reduzir drasticamente os altos índices de morbimortalidade causados por esta doença.

Entretanto, no Brasil, pouca atenção tem sido dada à avaliação dos métodos VIA e VILI abordados neste trabalho, provavelmente porque o Programa de Combate ao câncer cervical, aqui estabelecido pelo Ministério da Saúde, tem sido eficaz para não permitir o aumento expressivo nos nossos índices, embora não consiga diminuí-lo a níveis aceitáveis.

Assim, o CC continua sendo um grave problema de Saúde Pública, por isso é necessária a realização de novas pesquisas nesta linha de avaliação de desempenho dos exames de triagem de VIA e VILI, com uma população de estudo maior e talvez com a realização de colposcopia para todas as pacientes da amostra, a fim de que a veracidade dos dados aqui encontrados possa ser confirmada por outros estudos.