

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO DESPORTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

PATRÍCIA REZENDE DO PRADO

*Avaliação do rastreamento e tratamento das lesões
precursoras do câncer cervical no setor público, no
município de Rio Branco, Acre*

RIO BRANCO/AC

2012

PATRÍCIA REZENDE DO PRADO

Avaliação do rastreamento e tratamento das lesões precursoras do câncer cervical no setor público, no município de Rio Branco, Acre

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Linha de Pesquisa: Processo Saúde-Doença: Epidemiologia e Atenção à Saúde.

Orientadoras: Dra. Ilce Ferreira da Silva

Dra. Rosalina Jorge Koifman

**RIO BRANCO /AC
2012**

PATRÍCIA REZENDE DO PRADO

***Avaliação do rastreamento e tratamento das lesões precursoras do
câncer cervical no setor público, no município de Rio Branco, Acre***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.
Linha de Pesquisa: Processo Saúde-Doença: Epidemiologia e Atenção à Saúde.

Data da defesa: _____

Resultado: _____

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Ilce Ferreira da Silva
Universidade Federal Fluminense e ENSP

Profa. Dra. Rosalina Jorge Koifman
Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz

Profa. Dra. Gina Torres Rego Monteiro
Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz

Profa. Dra. Elaine Azevedo Soares Leal
Universidade Federal do Acre

**RIO BRANCO
2012**

Aos meus pais, Cleuza e Sérgio (in memoriam),

À minha madrinha Sonia e minha avó Cacilda

Aos meus irmãos Priscila e André,

Ao meu esposo Virgílio,

Às mulheres acreanas

Dedico

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me presentear com a vida, porque só através dela e com os objetivos que me propõe foi possível desenvolver esta pesquisa.

À minha mãe Cleuza, meu pai Sérgio (*in memoriam*) e minha madrinha Sonia pela bondade em me receber como filha e por terem me criado, educado e amado. Deus foi muito generoso quando escolheu vocês para serem meus pais, cada um de vocês com sua personalidade reflete minha pessoa.

Aos meus irmãos, Priscila e André, pelo carinho da convivência fraternal, companheirismo, as dificuldades vividas, o mais puro amor e auxílio mútuo, eu amo muito vocês. Obrigada por serem meus irmãos, vocês são maravilhosos!

Ao meu esposo Virgílio, que é um grande companheiro, conselheiro, um grande amor e que tem me dado muita felicidade, eu amo muito você. Obrigada pela compreensão nas horas de estudo e cursos e ouvir e auxiliar em minhas dúvidas.

Aos colegas de mestrado em Saúde Coletiva pela enriquecedora convivência multiprofissional, aprendizado e respeito, principalmente aos meus amigos Thatiana Lameira e André Maia pela nossa amizade, companheirismo e auxílio na minha dissertação, vocês estão no meu coração.

Às minhas orientadoras Dra. Ilce Ferreira da Silva e Dra. Rosalina Jorge Koifman por me ensinarem a realizar esta pesquisa, pelo tempo dispensado, pelos diversos e-mails e conversas de orientação, mas acima de tudo pelo conhecimento oferecido, pelo respeito de nossa relação, pelo carinho e gratidão que sinto por vocês. Muito obrigada, vocês tornaram este sonho uma realidade!

À coordenadora do mestrado, Simone Perufo Opitz, à secretária Sara e aos professores Rosalina Koifman, Sérgio Koifman, Gina Torres, Cléber Ronald, Aldo Pacheco, Margarida Aquino, Leila Dotto, Orivaldo Florêncio, Cosme Furtado, Creso Machado Lopes, Pascoal Torres Muniz e Manoel por fazerem este programa de pós-graduação com qualidade, compromisso, pela dedicação de suas aulas, por compartilhar o conhecimento, mas acima de tudo por me marcarem com sua dedicação e amor à profissão e por me ensinar a construir o saber.

Aos servidores do Cecon pela oportunidade de realizar esta pesquisa. À Dra. Sígria França e Dra. Zélia Assis por autorizarem este trabalho, à Enfermeira Argentina, responsável pelo Programa Viva Mulher no Estado do Acre, ao Sr. Aurélio por separar diariamente os prontuários, a Sra. Bete, Rose, Cristiano e John pelo auxílio no Siscolo, à Rosa por separar as lâminas para leitura. Ao agradecer, vejo quantas pessoas participaram e auxiliaram este trabalho! Obrigada Deus por colocar essas pessoas em meu caminho e me ajudarem!

À FUNTAC e ao CNPq pelo financiamento parcial desta dissertação, sem esse auxílio seria difícil a realização das diversas fases desta pesquisa.

Aos meus queridos alunos do curso de enfermagem da UFAC e aos pacientes que cuido por darem sentido à minha profissão e entusiasmo para buscar a cada dia a capacitação para oferecer o melhor ensino e cuidado a vocês.

Às mulheres e à saúde pública acreana, para que os resultados desta pesquisa proporcionem conhecimento, reflexão, discussão e mudanças para um melhor atendimento à saúde das mulheres e menor incidência e mortalidade por câncer de colo de útero.

“A educação é a mais poderosa arma pela qual se pode mudar o mundo.”

Nelson Mandela

RESUMO

Introdução: O câncer de colo do útero é a segunda neoplasia mais incidente entre as mulheres brasileiras, sendo a região norte a área de maior incidência e mortalidade no país. Na cidade de Rio Branco/AC, é o tipo de câncer com maior incidência e mortalidade entre as mulheres acreanas. **Objetivo:** Caracterizar as mulheres submetidas ao rastreamento e tratamento das lesões precursoras do câncer cervical, nos anos de 2007 a 2008, no município de Rio Branco (Acre), quanto aos fatores epidemiológicos e assistenciais envolvidos no desenvolvimento da neoplasia cervical. **Método:** A população do estudo foi composta por mulheres diagnosticadas com lesões precursoras para câncer cervical, identificadas através do teste de Papanicolaou e registradas no Programa de Controle de Câncer de Colo de Útero, nos anos de 2007 a 2008, no Centro de Controle Oncológico do Estado do Acre – Cecon/AC. Este estudo foi desenvolvido em três artigos: um transversal, um estudo exploratório numa coorte de mulheres com lesões precursoras submetidas ao tratamento conservador e um estudo de validação da leitura das lâminas. O estudo transversal caracterizou os fatores epidemiológicos, socioeconômicos, reprodutivos e ginecológicos dessas mulheres. O segundo identificou o seguimento terapêutico e a probabilidade para falha e risco para a falha, após o tratamento através do método de Kaplan Meier e Regressão Proporcional de Cox, respectivamente. O terceiro estudo avaliou a concordância simples entre os observadores e através do teste Kappa, além da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, falso-positivos e negativos do teste citopatológico. **Resultados:** 22,6% das mulheres tinham menos de 25 anos de idade, 57,3% tinham entre 25 e 45 anos, 89,1% eram pardas, 59,8% tinham o Ensino Fundamental de escolaridade e 12,3% nunca haviam estudado, 30,5% tiveram a sexarca antes dos 14 anos, 64,9% tinham acima de três filhos, 70,0% tiveram mais que dois parceiros ao longo da vida, 54,0% não haviam recebido tratamento após o diagnóstico citológico alterado e 45,7% dos diagnósticos citológicos de atipias de significado indeterminado eram lesões de alto grau ou câncer no histopatológico. A concordância entre os observadores, na leitura das lâminas, foi baixa (Kappa 0,37), evidenciando a necessidade de maior treinamento dos servidores para a padronização da leitura, principalmente das atipias e lesões de alto grau. A sensibilidade do teste foi alta, 98%, indicando ser um teste adequado para o diagnóstico, especificidade 58,5%, valores falso-positivos 41,5%, falso-negativos, apenas 2%, VPP 61,3% e VPN 98,0%. No estudo da coorte, 21,9% das mulheres apresentaram falha após o tratamento. As mulheres com mais de cinco gestações (HR ajustada: 3,10 com IC 95% 1,28–7,51), histológico de NIC II e NIC III (HR ajustada: 3,14 com IC 95% 1,20 – 8,19) apresentaram maior probabilidade de falha e risco de falha no tratamento e estar em união estável se apresentou como fator de proteção contra o risco de falha no tratamento (HR ajustada: 0,47 com IC 95% 0,24–0,89). **Conclusão:** o perfil de mulheres socialmente vulnerável com fatores de risco para câncer cervical (baixa escolaridade, pardas, sexarca precoce, múltiparas, sem união estável, tabagistas e com lesões de alto grau), a falta de tratamento das mulheres com alterações citológicas, o erro diagnóstico das atipias de significado indeterminado, juntamente com a baixa concordância entre os observadores nas leituras das lâminas explicam os motivos pelos quais as taxas de incidência e mortalidade permanece elevada na cidade de Rio Branco/AC. **Palavras-chave:** câncer cervical, rastreamento e tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is the second most common neoplasia among Brazilian women and is also the most common and the main cause of mortality among women in the North of Brazil, especially in the city of Rio Branco, Acre. **Objective:** To characterize women screened and cared for precancerous lesions in 2007 and 2008 in the city of Rio Branco, AC, Brazil concerning epidemiological and care factors involved in the disease. **Method:** The study's population was composed of women diagnosed with precancerous lesions through a Pap smear test and enrolled in the Cervical Cancer Control Program in 2007 and 2008 in the Cancer Control Center in Acre. This study was developed in three papers: one cross-sectional, one exploratory cohort study and one validation study on the reading of slides. The cross-sectional study characterized the epidemiological, socioeconomic, reproductive and gynecological factors of the women. The second study evaluated simple agreement and kappa statistics measured inter-observers agreement concerning readings, in addition to sensitivity, specificity, PPV, NPV, false positive and false negative results of the cytopathological test. The third study identified the therapeutic intervention, as well as the probability and risk of relapse after treatment, through the Kaplan-Meier method and the Cox proportional regression, respectively. **Results:** 22.6% of women were younger than 25 years old; 57.3% were 25 to 45 years old; 89.1% were non white; 59.8% had completed primary school while 12.3% never attended school; 30.5% experienced their first sexual intercourse before the age of 14; 64.9% had more than three children; 70.0% had more than two sexual partners over their lifetime; 54.0% were not treated after receiving a cytological diagnosis that showed an alteration in their state; and 45.7% of the atypical cytological diagnoses of undetermined significance were high-degree or cancerous lesions in their histopathology. Inter-observer agreement concerning slide reading was low ($\kappa=0.37$), showing the need to provide better training to workers in standardized reading, especially of atypical and high-degree lesions. The test sensitivity was high (98%), which indicates the test is appropriate for the diagnosis; specificity was 58.5%; 41.5% referred to false positive values; only 2% to false negative values; PPV was 61.3%; and NPV was 98.0%. A total of 21.9% of the women in the cohort experienced relapse after the treatment. Women with more than five pregnancies (adjusted HR: 3.10 with CI 95% 1.28 – 7.51), histological NIC II and NIC III (adjusted HR: 3.14 with CI 95% 1.20 – 8.19) presented greater probability and risk of relapse during treatment; having a partner was a protection factor against the risk of failing treatment (adjusted HR: 0.47 with CI 95% 0.24 – 0.89). **Conclusion:** the profile of socially vulnerable women with risk factors for cervical cancer (low education, brown, early first sexual intercourse, multiparous without a steady partner, smokers and with high-grade lesions), lack of treatment of women with abnormal cytology, misdiagnosis atypia of undetermined significance, along with the low agreement among observers in the readings of the slides explain the reasons why the incidence and mortality rates of cervical cancer remains high in the city of Rio Branco / AC. **Key words:** Cervical Cancer; Diagnosis; Treatment.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1: Caracterização das mulheres com alterações citológicas, Rio Branco, de 2007 a 2008.....	48
Tabela 2: Distribuição dos resultados citológicos de 2007 a 2008 nas mulheres de Rio Branco/AC.....	49
Tabela 3: Conduta implementada nas mulheres segundo resultado citológico alterado em Rio Branco/AC, 2007 a 2008.....	49
Tabela 4: Tratamentos implementados nas mulheres de Rio Branco/AC, segundo resultado histológico no rastreamento, 2007 a 2008.....	50
Tabela 5: Distribuição dos resultados histopatológicos pós-exérese da lesão, segundo o resultado colpocitológico nas mulheres de Rio Branco/AC, 2007 a 2008.....	50

ARTIGO 2

Tabela 1: Concordância entre as leituras dos exames colpocitológicos realizados no Cecon, Rio Branco, de 2007 a 2008.....	66
Tabela 2: Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do exame colpocitológico, Rio Branco, de 2007 a 2008.....	66
Tabela 3: Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do exame colpocitológico segundo lesão de alto grau e câncer, Rio Branco, de 2007 a 2008.....	67
Tabela 3: Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do exame colpocitológico segundo lesão de baixo grau e atípias, Rio Branco, de 2007 a 2008.....	67

ARTIGO 3

Tabela 1: Características epidemiológicas e clínicas das mulheres com alterações citológicas, Rio Branco, de 2007 a 2008.....	83
Tabela 2: Probabilidade condicional de falha no tratamento entre as mulheres tratadas para NIC, Rio Branco, AC, Brasil (Método de Kaplan Meier)	84
Tabela 3: Hazard ratio (HR) bruta para falha no tratamento entre mulheres tratadas com NIC, Rio Branco/AC, Brasil	85
Tabela 4: Hazard ratio (HR) ajustada para falha no tratamento entre mulheres tratadas com NIC, Rio Branco/AC, Brasil	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC - Células escamosas atípicas

ASCUS - Células escamosas atípicas de significado indeterminado

AGUS - Células glandulares atípicas de significado indeterminado

CA - Câncer

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

Cecon - Centro de Controle Oncológico do Acre

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CIQ - Controle Interno de Qualidade

DST - Doença sexualmente transmissível

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

FUNTAC - Fundação de Tecnologia do Estado do Acre

HPV - *Human Papillomavirus* (Papiloma vírus humano)

HSIL - *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion* (Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau)

JEC - Junção escamocolunar

IARC - *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC - Intervalo de confiança

INCA - Instituto Nacional do Câncer

LIEBG - Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau

LIEAG - Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau

LSIL - *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* (Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau)

MS - Ministério da Saúde

NIC - Neoplasia intraepitelial cervical

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCCU - Preventivo do Câncer de Colo do Útero

PNAD - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios

SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade

Siscolo - Sistema de Informações de Controle do Câncer de Colo do Útero

SUS - Sistema Único de Saúde

UBS - Unidade Básica de Saúde

UFAC - Universidade Federal do Acre

VPN - Valor Preditivo Negativo

VPP - Valor Preditivo Positivo

WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	19
2.2 FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO CÂNCER CERVICAL.....	19
2.3 RASTREAMENTO E DETECÇÃO PRECOCE.....	22
2.4 FATORES RELACIONADOS À EFICÁCIA DO RASTREAMENTO.....	27
2.5 ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE.....	30
3. PERGUNTA DA PESQUISA.....	34
4. RELEVÂNCIA DO ESTUDO.....	36
5. OBJETIVOS.....	38
5.1 OBJETIVO GERAL.....	39
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
6 METODOLOGIA.....	40
7. ARTIGO 1	
Resumo.....	44
Introdução.....	45
Metodologia.....	46
Resultados.....	47
Discussão.....	51
Conclusão.....	55
Referências (Artigo 1).....	56

8. ARTIGO 2

Resumo	62
Introdução.....	63
Material e método.....	65
Resultados.....	66
Discussão.....	68
Conclusão.....	71
Referências (Artigo 2)	72

9. ARTIGO 3

Resumo.....	77
Introdução.....	78
Material e método.....	80
Resultados.....	82
Discussão.....	86
Conclusão.....	88
Referências (Artigo 3).....	89

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....92**11. REFERÊNCIAS (DISSERTAÇÃO)**95**12. APÊNDICES E ANEXOS.....**105

ANEXO I: FLUXOGRAMA DE CONDUTA DO PROGRAMA VIVA MULHER.....106

ANEXO II: APROVAÇÃO CEP.....107

APÊNDICE I: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (Artigos 1 e 3).....108

APÊNDICE II: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (Artigo 2).....112

13. TCLE.....113**14. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO.....**115

Introdução

1 – INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é a segunda neoplasia mais incidente entre as mulheres, responsável por 15% dos cânceres femininos, com aproximadamente 500 mil casos novos e 230 mil mortes por ano no mundo. Em alguns países em desenvolvimento é a localização anatômica mais frequente, enquanto que em países desenvolvidos pode ocupar a sexta posição. Na América Latina e Sudeste Asiático, as taxas de incidência são geralmente elevadas, porém, na América do Norte, na Austrália, no norte e no oeste europeu, são consideradas baixas (FERLEY et al., 2010; JEMAL et al. 2010).

No Brasil, segundo as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para os anos de 2010 a 2011 são esperados 18.430 casos novos de câncer de colo do útero, alcançando a magnitude de 18 casos para cada 100 mil mulheres. Entre as regiões brasileiras, o câncer de colo do útero apresenta distribuições diferentes, sendo a primeira causa de incidência na região Norte do Brasil com 24/100.000 mulheres enquanto que a região Sudeste ocupa a terceira posição com 15/100.000 e Sul, com a quarta posição com 14/100.000 mulheres. Comparando a região Norte com as demais regiões, as taxas de mortalidade estimadas na região Norte atingiram magnitude maior que o dobro das taxas das demais regiões em todas as faixas etárias, no mesmo período (BRASIL, 2011).

Nakashima, Koifman e Koifman (2011), em seu estudo sobre a “Tendência da mortalidade por neoplasias malignas selecionadas em Rio Branco, Acre, Brasil, 1980-2006”, identificaram que o câncer de colo do útero foi a neoplasia com maior incidência com uma taxa de 36,7/100.000 mulheres e mortalidade 10,7/100.000 mulheres.

Há vários anos o Brasil vem estudando a epidemiologia do câncer, principalmente os mais frequentes, como o do câncer de colo de útero. Entre os principais eventos e programas brasileiros responsáveis pela organização, orientação e controle do câncer do colo do útero que merecem ser destacados a partir do século passado estão: a criação do Serviço Nacional do Câncer (SNC), na década de 1950, com a introdução do teste preventivo de câncer de colo do útero, o Papanicolaou; em 1957, a inauguração da sede do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Rio de Janeiro; a elaboração do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM) em 1984, que se preocupava com a atenção materno-infantil com ênfase no pré-natal, parto e puerpério; em 1997, foi criado o Projeto-piloto Viva Mulher, em seis

estados brasileiros com o objetivo de reduzir a mortalidade por neoplasia nas mulheres e ampliar o acesso ao Papanicolaou, priorizando as mulheres de maior risco (BRASIL, 2008).

A implantação da informatização dos dados referentes ao rastreamento do câncer de colo do útero só ocorreu em 1999 com o Sistema Nacional de Informações de Controle do Câncer do Colo do Útero (Siscolo), buscando uma ampliação dos dados epidemiológicos e melhoria do gerenciamento das ações de saúde. Em 2005, foi publicada a Portaria GM/MS nº 2.439 que instituiu a Política Nacional de Atenção Oncológica com as esferas de promoção, prevenção, diagnóstico e tratamento a ser implementada em toda a federação brasileira (BRASIL, 2008).

Em 2006, o Pacto pela Saúde através do Pacto pela Vida priorizou a atenção no controle aos cânceres de colo de útero e de mama em mulheres, e em 2008 foi criado o Programa Mais Saúde, cujos pilares básicos são ações voltadas para o controle do câncer de colo do útero e de mama (BRASIL, 2008).

Houve avanços desde a introdução do teste de Papanicolaou na década de 1950. A expansão do rastreamento no país ocorreu de forma bastante gradual, mas atualmente se traduzem coberturas elevadas requisito fundamental para o controle e prevenção do câncer de colo do útero (VIGITEL, 2006). Em Rio Branco, um estudo populacional de Oliveira (2009) revelou uma expressiva cobertura do exame preventivo, chegando a 85,3% na população-alvo. Essa cobertura se contrapõe às elevadas taxas de mortalidade do câncer de colo do útero nessa capital (NAKASHIMA, KOIFMAN E KOIFMAN, 2011).

Diante do exposto, este estudo faz parte de um projeto maior de pesquisa que objetiva aportar conhecimento sobre a epidemiologia e o controle do câncer de colo do útero no estado do Acre e a presente dissertação visa caracterizar o perfil atual de rastreamento, tratamento e evolução de alteração precursora para câncer do colo do útero na cidade de Rio Branco/AC.

Referencial Teórico

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 – História natural da doença

A evolução do câncer de colo do útero, na maioria dos casos, é lenta e passa por fases pré-clínicas detectáveis e curáveis. Dentre todas as neoplasias, o câncer cervical é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura por ser detectável pelo exame de Papanicolaou (INCA, 2008).

O colo uterino é revestido por várias camadas de células epiteliais pavimentosas, arranjasdas de forma bastante ordenada. Nas neoplasias intraepiteliais, esta estratificação fica desordenada. Quando a desordenação ocorre nas camadas mais basais do epitélio estratificado, estamos diante de uma displasia leve ou neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I). Cerca de 60% das mulheres com NIC I vão apresentar regressão espontânea, 30% podem apresentar persistência da lesão, e das demais, menos de 10% irão evoluir para NIC III, sendo a progressão para o câncer invasor estimado em cerca de 1% (COGLIANO et al., 2005; POTÉN et al., 1995).

Se a desordenação avança até os três quartos de espessura do epitélio, preservando as camadas mais superficiais, classifica-se como displasia moderada ou NIC II. Na NIC III, o desarranjo é observado em todas as camadas. Essa desordenação das camadas é acompanhada por alterações nas células que vão desde núcleos mais corados até figuras atípicas de divisão celular (POTÉN et al., 1995).

Quando as alterações celulares se tornam mais intensas e o grau de desarranjo é tal que as células invadem o tecido conjuntivo do colo do útero abaixo do epitélio, tem-se o carcinoma invasor. Para chegar a câncer invasor, a lesão não tem, obrigatoriamente, que passar por todas essas etapas. As lesões de alto grau são consideradas como as verdadeiras precursoras do câncer e, se não tratadas, em boa proporção dos casos, evoluirão para o carcinoma invasor do colo do útero (POTÉN et al., 1995).

2.2 - Fatores de risco relacionados ao câncer cervical

O Papiloma Vírus Humano (HPV) no Brasil é considerado o agente infeccioso mais importante no desenvolvimento do câncer cervical, atribuído a 100% dos casos de câncer do

colo do útero e a 5,2% do total de cânceres no mundo em ambos os sexos. Todavia, a evolução do câncer de colo do útero, na maioria dos casos, é lenta e passa por fases pré-clínicas detectáveis e curáveis. Dentre todas as neoplasias, o câncer cervical é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura por ser detectável pelo exame de Papanicolaou (IARC, 2005; MUÑOZ et al., 1992; SCHIFFMAN et al., 1993).

Atualmente são conhecidos mais de 100 tipos de HPV e cerca de 20 destes possuem tropismo pelo epitélio escamoso do trato genital inferior (colo do útero). Os HPVs de baixo risco são os de número 6, 11, 26, 40, 42, 53-55, 57, 59, 66 e 68, relacionados com lesões benignas (NIC 1) e os de médio e alto risco são os de número 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 59 relacionados com lesões de alto grau e câncer (FERENCZY e FRANCO, 2002).

Porém, é sabido que a progressão tumoral, após a infecção pelo HPV, está relacionada a fatores ambientais como hormônios sexuais, resposta imune, fatores genéticos ligados ao hospedeiro, tabagismo entre outros. A relação do HPV com esses fatores favorece a progressão para o desenvolvimento desta neoplasia (SCHIFFMAN et al., 1996).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), desde 1992 considera que a persistência da infecção pelo vírus do Papiloma Humano (HPV) representa o principal fator de risco para o desenvolvimento da neoplasia do colo do útero (SANJOÉ et al., 1992) e atualmente é considerado como uma causa necessária, mas não suficiente para a evolução do câncer cervical (IARC, 2005). Sabe-se que um conjunto de outros fatores direta ou indiretamente estão relacionados à instalação do HPV e ao mecanismo de atuação e interação desses cofatores com os elementos virais.

Os cofatores são de fundamental importância no entendimento da carcinogênese do colo uterino, dentre eles podemos citar: idade, início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros, baixa escolaridade, renda, multiparidade e história de doenças sexualmente transmissíveis, tabagismo, uso de contraceptivos orais, baixa ingestão de vitamina A e C, fatores imunológicos e resposta imune local (PINTO, TÚLIO e CRUZ, 2008; SILVA, 2003).

No Brasil, Silva e colaboradores (2009) identificaram que mulheres acima de 50 anos têm maior probabilidade de falha no tratamento, o que contribuiria com maior desenvolvimento do câncer cervical e outros fatores que merecem importância como o consumo de tabaco por mais de 10 anos, mais de quatro parceiros sexuais e diagnóstico de NIC II ou III para início do tratamento.

Os indivíduos fumantes têm maior incidência de NIC III, lesão de alto grau, que os não fumantes (0,48/1.000 mulheres e 0,27/1.000 mulheres no ano, respectivamente), demonstrando o efeito dose-resposta entre a intensidade do tabagismo e NIC III (GRAM et al., 1992). A explicação dessa relação seria que os carcinógenos contidos no cigarro podem ser absorvidos pelos pulmões e transportados a longas distâncias através da corrente sanguínea, podendo alterar a mucosa cervical em neoplasias tabaco-relacionadas. Winkelstein Jr. (1990) identificou que o acúmulo da cotinina nas células epiteliais cervicais revela um efeito imunológico local do tabaco, explicando ainda melhor a relação do fumo no desenvolvimento do câncer cervical.

Os contraceptivos orais podem contribuir para a maior incidência de câncer cervical porque a estimulação estrogênio-progesterona favorece a carcinogênese cervical, possivelmente através da transformação oncogênica seletiva glicocorticoide dependente feita pelo HPV (PARAZZINI et al., 1997).

Os comportamentos sexuais de risco relacionados à infecção pelo HPV são o número de parceiros sexuais e a idade precoce do primeiro intercurso sexual (SCHIFFMAN et al., 1996; LEAL et al., 2003). Segundo Wideroff et al. (1999), a estimativa de soroprevalência em casos de NICs sugere que a exposição cumulativa a múltiplos tipos de HPV genital associados ao câncer é comum e que aproximadamente um terço dos tipos de DNA específicos testados é positivo para mais de um tipo de HPV.

A vida sexual precoce, antes dos 16 anos, é um fator de risco para câncer cervical porque se estima que as mulheres tivessem maior oportunidade de multiplicidade de parceiros e conseqüentemente múltiplas infecções pelo HPV (HUNTER et al., 1995).

Em consonância com a explanação anterior, um estudo recente sobre a infecção pelo HPV entre casais com novos parceiros sexuais também evidenciou a probabilidade de infecção e transmissibilidade de HPV, sendo o HPV encontrado em 64% destes casais e em 41% deles os HPVs eram similares, indicando alto grau de concordância, o que sugere alta probabilidade de transmissão (BURCHELL et al., 2010).

Leal et al. (2003), ao estudarem as lesões precursoras do câncer cervical em adolescentes em Rio Branco, também identificaram que o baixo grau de escolaridade, o maior número de parceiros, história de doença sexualmente transmissível e o tabagismo estavam relacionados a lesões precursoras em mulheres acreas.

2.3 Rastreamento e detecção precoce

Um programa de rastreamento de lesões precursoras de câncer cervical existe quando há a iniciativa de busca ativa da população-alvo pelo programa (mulheres de 25 a 59 anos no câncer cervical), podendo ser definido como o exame de pessoas assintomáticas pertencentes a determinados grupos populacionais com a finalidade de identificar lesões precursoras ou cancerígenas em estado inicial (BRASIL, 2008).

O exame Preventivo do Câncer de Colo Uterino (PCCU), ou teste de Papanicolaou, é o mais frequente método de rastreamento, devido a seu baixo custo e alta sensibilidade. O Papanicolaou foi introduzido no Brasil em 1950 e, em 1998, o Ministério da Saúde estabeleceu que o teste devesse ser realizado em mulheres na faixa etária de risco de 25 a 59 anos, e cobrisse mais de 80% das mulheres (FOSP, 2006).

Conforme pesquisa realizada pela Fundação Centro de Pesquisa Oncológica e pelo Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, o exame preventivo de Papanicolaou apresenta sensibilidade de citopatologia de 97% e a especificidade é de 82%. O valor preditivo positivo (VPP) do teste de Papanicolaou é de 81% e o valor preditivo negativo é de 97% (FOSP, 2006).

O que se espera é que programas de rastreamento mais estruturados e equânimes refletirão em diagnósticos precoces, possibilitando o tratamento mais eficiente e maior sobrevida das mulheres, conseqüentemente, menores taxas de incidência e mortalidade (PINOTTI et al., 2001).

A detecção precoce do câncer de colo permite evitar ou retardar a progressão para câncer invasor com o uso de intervenções clínicas como colposcopia e biópsia, excisão local, conização e eventualmente a histerectomia. Estudos do tipo caso-controlado mostraram forte associação negativa entre o rastreamento e a incidência de doença invasora, indicando o efeito protetor do rastreamento quando este é estruturado (BERRINO et al., 1986).

A nomenclatura citopatológica utilizada mundialmente é a do Sistema Bethesda 2001 que classifica as anormalidades em células escamosas atípicas (ASC), lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG) e carcinoma de células escamosas (SOLOMON, 2005; WOLSCHICK, et al. 2007).

As lesões intraepiteliais de baixo grau (LIEBG) incluem as atipias de células escamosas de caráter desconhecido (ASCUS), as atipias de células glandulares de significado

indeterminado (ASGUS), a neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I) e o HPV. As neoplasias intraepiteliais cervicais NIC II e NIC III são consideradas lesões intraepiteliais de alto grau (LIEAG) (SOLOMON, 2005).

No Brasil, a conduta clínica na lesão intraepitelial de baixo grau (HPV, NIC I e ASC) é repetir o exame em seis meses na própria unidade de atendimento de saúde. Caso seja negativo em dois exames consecutivos, retornar à rotina de rastreamento citológico, mas se positivo, com qualquer atipia celular, encaminhar à Unidade de Referência de Média Complexidade para colposcopia imediata. Para lesões de alto grau, a conduta é encaminhar a paciente para a Unidade de Média Complexidade para colposcopia imediata e, caso positivo, efetuar a exérese da lesão e no diagnóstico de carcinoma invasor e adenocarcinoma *in situ* ou invasor, a paciente deve ser também encaminhada à Unidade de Referência de Média Complexidade como conduta inicial (BRASIL, 2008).

Em pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde, em 15 capitais brasileiras e no Distrito Federal, nos anos 2002 e 2003, mostrou uma variação de 73,4% (João Pessoa/PB) a 92,9% em Vitória (ES) de mulheres acima de 15 anos de idade que realizaram o Papanicolaou nos três últimos anos (INCA, 2004).

O exame Papanicolaou, recomendado pela Organização Mundial da Saúde para o rastreamento, tem se mostrado eficaz em reduzir a incidência e a mortalidade da doença quando disponibilizado e realizado em programas estruturados. No Brasil, apesar de introduzido na rede pública de saúde aproximadamente há 25 anos e fazer parte do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS) desde 1994, o exame ainda é oferecido às mulheres no sistema de rastreamento de oportunidade, quando estas comparecem à unidade de saúde para atendimento, principalmente para cuidados materno-infantis (FEITOSA e ALMEIDA, 2007).

O Quadro 1 apresenta os estudos que avaliaram os programas de rastreamento do câncer cervical em diversos países, suas principais dificuldades e sugestões para um melhor rastreamento e diagnóstico precoce das mulheres.

Quadro 1: Comparação entre programas de rastreamento de câncer cervical em diferentes países

AUTOR, ANO	PAÍS	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADOS	SUGESTÕES
ARBYN et al., 2010.	Bélgica	Populacional	Avaliar o sistema de rastreamento cervical e a prevalência de lesões cervicais em banco populacional.	Cobertura 47%: 25 – 64 anos. Prevalência: 3,7% de alterações citológicas.	Organizar serviço de rastreamento belgo.
KOSTOVA, e ZLATHOV, 2010.	Bulgária	Transversal	Avaliar os resultados dos exames citopatológicos rastreados bem como a incidência e fatores epidemiológicos.	Aumento da mortalidade e incidência após interrupção do rastreamento organizado principalmente em mulheres de meia-idade.	Manter e reorganizar o sistema conforme diretrizes europeias.
DONNELLY et al., 2009.	Canadá	Qualitativo	Investigar a influência de fatores socioeconômicos das mulheres no acesso ao rastreio do câncer cervical.	Baixo acesso aos serviços de saúde para mulheres imigrantes.	Facilitar a comunicação com intérprete, garantir acesso e equidade.
SKOPLJANAC et al., 2010.	Croácia	Populacional	Avaliar o rastreamento e a ocorrência de lesões cervicais em mulheres croatas.	Maior alteração cervical entre 30 e 34 anos de idade.	Realizar campanhas em grupos mais jovens que não são rastreadas.
KHAN et al., 2005.	EUA	Populacional	Acompanhar 5.060 mulheres rastreadas de 6-6 meses por dois anos para avaliar lesões cervicais.	NIC 3 ocorre mais em negras ou pardas e de baixa escolaridade.	Equalizar o método de rastreamento e seguimento para população mais vulnerável.
SYRJANEN et al., 2010.	Finlândia	Revisão	Avaliar programas de rastreamento.	Descreve a importância da citologia e da vacina contra o HPV no rastreamento cervical.	Sugere citologia e vacina contra o HPV no rastreamento.
BASU et al., 2010.	Índia	Transversal	Avaliar o Programa de Rastreamento.	Rastreamento é de oportunidade, baixo tratamento para HSIL (LIEAG).	Aumentar a cobertura, qualidade e tratamento das mulheres com alterações de alto grau.
ROBB et al., 2010.	Inglaterra	Populacional	Avaliar a consciência ao programa de rastreamento entre grupos de minoria étnica no Reino Unido.	Pouco conhecimento em grupos de minorias étnicas sobre o programa de prevenção de CA cervical (89% conhecimento entre os brancos e 74% entre os de minoria étnica).	Estratégias para engajar minorias étnicas e desfavorecidas ao rastreamento.
GALLAGHER e GALLAGHER, 2010.	Irlanda	Descritivo	Avaliar as taxas de câncer cervical antes e após inserção do Programa de rastreamento em 2008.	Maior captação e diagnóstico das mulheres com o programa de rastreamento organizado.	O programa de rastreamento favoreceu uma maior captação das mulheres, aumentando o diagnóstico e tratamento.
KONNO et al., 2008.	Japão	Descritivo	Descrever o Programa de rastreamento da Coreia e do Japão.	Cobertura 24% Japão e 41% Coreia. Realizado teste de HPV para citologias anormais. HPVs mais comuns: 52, 58 e 33.	Melhorar o programa de rastreamento bem como a conscientização sobre a doença e

					utilização da triagem.
YIPC et al., 2010.	Macau China	Populacional	Realizar estudo para descobrir os fatores epidemiológicos relacionados ao HPV em 1.600 mulheres do Programa de rastreamento em Macau.	Prevalência câncer cervical: 20 a 25 anos e 51-60 anos. HPV mais comuns: 52 (26,8%), 16 (15,5%) e 18 (8,9%).	Focar em adolescentes e mulheres acima de 50 anos e avaliar o HPV 52 para alto risco.
BETHUNE e LEWIS, 2009.	Nova Zelândia	Qualitativa Grupos focais	Aumentar a participação das mulheres do Maori e do Pacífico no Programa Nacional de Triagem.	Maior captação das mulheres para o rastreamento através do marketing social.	Técnica de marketing social diminuiu o tabu e desigualdade de acesso ao rastreamento.
MOSS et al., 2010.	Reino Unido	Retrospectivo	Avaliação do programa de rastreamento e de gestão.	Em três anos de programa: 89 mulheres com câncer cervical. Não ter feito citologia preditou estadiamento mais avançado. Problema na adesão.	Reforçar a adesão e oferta de exames regulares.
TABORDA et al., 2000.	Brasil (MT)	Transversal	Estudar a ocorrência de câncer cervical em índias do Xingu (MT-Brasil).	1% carcinoma invasivo, 3% lesão precursora, 84% atípias (DST).	Estender rastreamento a povos indígenas e programas de DST.
PINOTTI et al., 2001.	Brasil (SP)	Transversal	Acompanhamento diário de mulheres de baixa renda em nível de atenção primária de saúde.	Melhoria do diagnóstico com detecção precoce de lesões cervicais resultando em maior sobrevida.	Rastreamento eficiente com seguimento contínuo promove detecção precoce.
GUARISI et al., 2004.	Brasil (SP)	Transversal	Avaliar a gravidade da lesão cervical em mulheres com biópsia alterada e o sistema de rastreamento e tratamento.	21% CA invasor, 52% NIC 1, 27% NIC 2 ou 3 e 25% de cobertura. Idade 35 a 49 anos, e ter cinco ou mais partos.	Organizar o sistema de saúde, campanhas educacionais para as mulheres, controle de qualidade do laboratório e convocar mulheres de idade de risco e que nunca fizeram o exame.
MEDEIROS et al., 2005.	Brasil (RN)	Transversal descritivo	Avaliar os aspectos citológicos e epidemiológicos do câncer cervical no Rio Grande do Norte.	1,1% ASCUS, 0,4% ASGUS, 3% LSIL e 1,4% HSIL.	Manter o programa de detecção e tratamento com ênfase na atenção primária e detecção precoce.
LEAL et al., 2005.	Brasil (RJ)	Descritivo	Descrever o perfil socioeconômico da mulher carioca que tem cuidados adequados de saúde.	65% realizou o Papanicolaou. Maior acesso aos serviços de saúde: abaixo de 40 anos, alta escolaridade e nas casadas.	Desenvolver políticas públicas para equidade de oferta dos serviços.
AMORIM et al. 2006	Brasil (SP)	Populacional	Analisar a prevalência da não realização do Papanicolaou em mulheres com mais de 40 anos na cidade de Campinas/SP.	Não realizam exame de Papanicolaou: 40-59 anos, negras, pardas, menos de quatro anos de escolaridade.	Promover o acesso equitativo e melhorar a qualidade de atendimento.
MARTINS et al., 2009	Brasil (CE/RJ)	Populacional	Avaliar o rastreamento em mulheres de 25 -59 anos no Ceará e no Rio de Janeiro.	19,1% não fizeram Papanicolaou em Fortaleza x 16,5% Rio de Janeiro. Razões: baixa escolaridade, solteiras, fumantes e baixa renda.	Facilitar o acesso aos serviços de saúde e aos menos favorecidos.

De acordo com os estudos realizados, o rastreamento do câncer cervical ainda precisa ser melhor estruturado, em diversos países. A maioria das pesquisas indica que os programas precisam ser organizados e devem fornecer o rastreamento ativamente e não de oportunidade e, sobretudo, deve-se considerar a grande importância para a questão da equidade no oferecimento dos serviços de rastreamento, ou seja, estes devem ser igualitários no acesso às populações de menor renda ou condição socioeconômica (ARBYN et al., 2010; KOSTOVA e ZLATHOV, 2010; KHAN et al., 2005; KONNO et al., 2008; LEAL et al., 2005; AMORIM, et al. 2006 e MARTINS, et al. 2009).

O estudo de Donnelly (2009), realizado no Canadá, enfatiza a questão da comunicação, principalmente por este país assim como outros países desenvolvidos apresentarem maiores taxas de incidência e mortalidade em mulheres de minorias étnicas com baixa condição socioeconômica, imigrantes, pois a linguagem parece ser uma barreira de comunicação e acesso.

Khan et al. (2005), Amorim et al. (2006) e Martins et al. (2009) descrevem claramente que a cor negra ou parda, pouca escolaridade e a baixa condição socioeconômica são fatores de risco para desenvolver câncer cervical em países como o Brasil e Estados Unidos, sugerindo a necessidade de programas de rastreamento mais atentos a estas peculiaridades no mundo como um todo, e ao mesmo tempo reiteram a necessidade de políticas de saúde equânimes para os menos favorecidos.

Programas de rastreamento mais estruturados e equânimes refletirão em diagnósticos precoces, possibilitando o tratamento mais eficiente e maior sobrevivência das mulheres, conseqüentemente, menores taxas de incidência e mortalidade (PINOTTI et al., 2001).

A detecção precoce do câncer de colo permite evitar ou retardar a progressão para câncer invasor com o uso de intervenções clínicas como colposcopia e biópsia, excisão local, conização e eventualmente a histerectomia. Estudos do tipo caso-controle mostraram forte associação negativa entre o rastreamento e a incidência de doença invasora, indicando o efeito protetor do rastreamento quando este é estruturado (BERRINO et al., 1986).

2.4 - Fatores relacionados à eficácia do rastreamento

Os principais fatores relacionados à eficácia do rastreamento do câncer cervical são a cobertura do exame preventivo de Papanicolaou, a qualidade da coleta e análise das lâminas, o tratamento das mulheres diagnosticadas e o seguimento completo das mesmas (ZEFERINO, 2008).

A coleta do material para a colpocitologia faz parte do exame ginecológico e deve ser realizada pelo médico ou pelo enfermeiro devidamente treinado. O Ministério da Saúde preconiza a realização do Papanicolaou na faixa etária de 25 a 59 anos, com ênfase naquelas que nunca realizaram o exame ginecológico, porém, o mesmo pode ser realizado por todas as mulheres sexualmente ativas. A cobertura deve atingir pelo menos 80% da população-alvo (BRASIL, 2008).

A qualidade da cobertura do exame preventivo é um fator influencia a incidência e mortalidade por câncer cervical, porque países com programas de rastreamento desestruturados, mesmo com alta cobertura, podem continuar com elevadas taxas de incidência e mortalidade. Ocorre no Brasil algo semelhante a isto, visto que, ao longo dos anos, o país vem aumentando a cobertura do Papanicolaou, porém, as taxas de mortalidade ainda continuam elevadas (THULER, 2008).

Oliveira (2009) encontrou cobertura de 85,3% do teste de Papanicolaou na população-alvo (25 a 59 anos), na cidade de Rio Branco/Acre em inquérito populacional realizado no ano de 2007, com maior proporção de exames na rede de serviços do SUS (75,0%), porém, a taxa de mortalidade neste Estado e capital é uma das mais elevadas entre os Estados brasileiros chegando a 10,7/100.000 mulheres, o que demonstra que a expressiva cobertura não influenciou na mortalidade por câncer de colo do útero.

Quanto à qualidade do material coletado, a amostra citopatológica ideal é aquela que é satisfatória (não prejudicada por presença de sangue, contaminantes externos, inflamação, infecção entre outros) e precisa representar as células da JEC. Sem a representatividade da JEC, o médico estaria expondo a mulher a um resultado falso-negativo. Ressalta-se ainda que uma das causas do diagnóstico tardio do câncer cervical, em muitas regiões brasileiras, poderia estar relacionada à baixa capacitação dos recursos humanos envolvidos na atenção oncológica (LONGATTO FILHO et al., 2002; FRANCO et al., 2006 e SANTOS et al., 2009).

Um estudo realizado em todas as capitais brasileiras (INCA, 2006), para avaliar a qualidade da amostra dos exames citopatológicos no Brasil, revelou que apenas seis Estados brasileiros e o Distrito Federal apresentaram menos de 5% de amostras insatisfatórias (padrão exigido pela Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS), demonstrando a baixa qualidade das amostras coletadas, além do elevado índice de atípias (ASCUS) que chegou a 46,9%.

Outro fator relevante e pouco divulgado é o Controle da Qualidade Interna (CQI) dos laboratórios. Manrique et al. (2007) explicam que esse controle visa a identificar casos falso-negativos não identificados no escrutínio de rotina e prover meios para o laboratório assegurar o melhor serviço possível para a mulher. O método mais utilizado atualmente para esse controle é a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos, estipulada pelo Ministério da Saúde através da Portaria Conjunta Nº 92/2001 (BRASIL, 2002a). No entanto, os autores referem que este método não tem demonstrado eficiência para redução dos casos falsos negativos e vários estudos observaram que a revisão rápida de 100% é mais eficiente na detecção de falsos negativos além de ter melhor custo/benefício (Tavares, 2008; Manrique et al. 2007 e Amaral et al.,2003).

A revisão rápida de 100% consiste em um método de escrutinação de 30 a 120 segundos de duração que revê todos os esfregaços interpretados previamente como negativos. Após a revisão rápida, os esfregaços suspeitos são submetidos a uma revisão detalhada por profissional experiente que determinará o resultado final (AMARAL, 2005).

As mulheres identificadas com lesões intraepiteliais devem ser tratadas conforme grau da lesão e acompanhadas por dois anos. Nas mulheres com lesões de baixo grau (HPV, ASC ou NIC I), deve-se repetir a citologia após seis meses e se duas citologias consecutivas forem negativas devem retornar à rotina. Porém, se a lesão for de repetição, devem ser encaminhadas para a Unidade de Média Complexidade para colposcopia imediata (INCA, 2006).

A terapêutica adequada para as lesões de baixo grau depende de vários fatores, entre eles: idade, desejo de manter fertilidade e condição clínica. Essas lesões devem ser tratadas pela conização e esta técnica, assim como o volume de tecido removido depende da extensão da lesão no canal endocervical. Quando a paciente é jovem, a junção escamocolunar geralmente é ectocervical e o cone pode ter menor altura, preservando-se o orifício interno do colo, evitando-se o risco de incompetência istmocervical. A remoção de toda a extensão do

canal endocervical é inevitável quando não se localiza a lesão para biópsia (ANDRADE et al., 2001).

As mulheres com lesões de alto grau (NIC II e III) ou câncer devem ser imediatamente encaminhadas para a Unidade de Média Complexidade para colposcopia e exérese da lesão e caso haja confirmação histopatológica de câncer, esta mulher deve ser encaminhada para a unidade terciária para procedimento cirúrgico e os casos de câncer para a unidade terciária para procedimento cirúrgico (INCA, 2006).

A histerectomia abdominal ou vaginal pode ser aceita como tratamento para as pacientes com filhos. É indicada para os casos em que o cone apresenta margens comprometidas (BENEDET et al., 2000). Uma alternativa nas situações em que as margens do cone estão comprometidas é o seguimento com citologia e colposcopia, inicialmente trimestrais e posteriormente semestrais, durante dois anos. Se houver condições locais, pode ser efetuada nova conização (MONK et al., 1996).

No adenocarcinoma *in situ* as pacientes apresentam maior frequência de margens comprometidas nos cones de doença residual mesmo com margens livres e taxas mais altas de recorrência do que as que apresentam lesões epidermoides *in situ*. Por isso, a histerectomia deve ser considerada tratamento mais seguro para essas pacientes (INCA, 2006).

Para pacientes consideradas inoperáveis por doenças associadas, a radioterapia é a opção de escolha. Durante a gravidez não está indicado tratamento para lesões pré-invasoras do colo. No entanto, a paciente deve ser acompanhada com exames trimestrais (citologia, colposcopia e eventualmente nova biópsia) para se detectar a evolução para lesão invasora (NIC) (MONK et al., 1996).

A efetiva prevenção e o controle do câncer cervical devem abordar vários aspectos, incluindo a cobertura e a qualidade dos serviços, o rastreamento, a detecção precoce, bem como disponibilidade de diagnóstico e tratamento rápido, confiável e acessível e seguimento das mulheres por dois anos (LEWIS, 2004).

2.5 – Acesso aos serviços de saúde para detecção e tratamento precoce

Entre os fatores que poderiam explicar o aumento nas taxas de incidência e mortalidade por câncer cervical em países em desenvolvimento é o baixo nível sócio econômico. Nos estratos sociais mais baixos existem as maiores barreiras de acesso à rede de serviços para detecção e tratamento precoce da doença e das lesões precursoras, somadas às questões culturais, insuficiências de recursos, medo e preconceito dos companheiros (BRASIL, 2002b; DUAVY, 2007).

O acesso aos serviços de saúde, precariedade e mau funcionamento destes, a falta de treinamento dos profissionais de saúde e a cultura poderiam explicar porque 70% dos casos de câncer cervical são diagnosticados em fase avançada (BRASIL, 2008).

Um estudo bibliográfico realizado pela Organização Pan-Americana da Saúde através da unidade de doenças não transmissíveis reforça que as variações na incidência e mortalidade do câncer cervical também podem estar relacionadas à localização geográfica, à situação socioeconômica e à educação do país que podem justificar as altas taxas de câncer cervical na região norte brasileira, sobretudo no Estado do Acre (LEWIS, 2004).

Como demonstra o Quadro 2, alguns fatores como a etnia, o baixo nível de escolaridade, a idade, baixo nível socioeconômico, baixa renda e aspectos culturais em relação ao exame são fatores comuns em diversas pesquisas que determinam as altas taxas de incidência e mortalidade por câncer cervical em países em desenvolvimento explicadas pela falta de acesso dessas pessoas aos serviços de saúde (LEAL et al., 2003; MARTINS et al., 2005).

Quadro 2: Fatores relacionados ao tratamento do câncer cervical em diversos países

AUTOR, ANO	PAÍS	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADOS	SUGESTÕES
WISNER, et al., 2010.	Colômbia	Retrospectivo	Avaliar o tratamento de lesões precursoras.	27% HSIL sem tratamento.	Melhorar acesso ao tratamento das lesões precursoras.
TSU et al., 2009.	EUA	Atualização - informação	Relatar sobre o acesso à vacina contra o HPV principalmente em países pobres.	Relata que o câncer cervical ocorre mais em jovens e países em desenvolvimento e que não têm acesso à vacina contra o HPV.	Direcionar vacinação HPV para jovens que estão fora do programa de rastreamento e países em desenvolvimento.
ASHING-GIWA et al., 2010.	EUA	Base populacional	Avaliar os fatores de acesso aos cuidados de saúde.	Mulheres latino-americanas têm mais falha no diagnóstico e as africanas no tratamento.	Aperfeiçoar o diagnóstico e o tratamento.
DALEY et al., 2010.	EUA	Qualitativo	Identificar os obstáculos ao rastreamento e tratamento das lesões cervicais. Entrevistas em 13 municípios de risco.	Barreiras: financiamento e regulação dos sistemas de saúde, medo da deportação, transporte, triagem e dificuldade no tratamento e acesso ao serviço de saúde.	Melhorar a organização dos sistemas de saúde, bem como o diagnóstico e tratamento em minorias étnicas.
REDANIEL et al., 2009.	Filipinas	Estudo coorte. Sobrevida	Comparar a sobrevida e o câncer cervical em mulheres filipinas e naquelas que moram nos EUA.	Filipinas que moram nos EUA têm maior sobrevida 68,8% contra 42% residentes nas Filipinas.	Organizar os serviços de saúde nas Filipinas.
HESSEL, 2009.	França	Atualização	Relatar sobre a vacina contra o HPV para o câncer cervical.	Garantir acesso à vacina de HPV para todos os países.	Integrar: vacinação, rastreamento e tratamento.
DALMON et al., 2009	França	Retrospectivo	Retrospectivo com 123 pacientes com câncer cervical.	Mulheres com serviços de saúde particulares têm menos câncer cervical.	Promover acesso à saúde igualitário aos socialmente desfavorecidos.
BREWER et al., 2009.	Nova Zelândia	Coorte Sobrevida	Investigar as condições socioeconômicas e étnicas no desenvolvimento de câncer cervical na Nova Zelândia.	Mulheres de Maori e do Pacífico têm mais câncer cervical que as asiáticas.	Aperfeiçoar o diagnóstico e tratamento para as mulheres menos favorecidas.

SRIPSERT et al., 2010	Tailândia	Populacional	Auditar o tratamento de lesões de alto grau.	Nem todas as mulheres fizeram colposcopia ou remoção da lesão.	Seguir diretrizes para tratamento das lesões pré-cancerosas.
FREITAS SL, et al., 1998.	Brasil (MT)	Transversal	Conhecer o perfil socioeconômico e ginecológico de mulheres da comunidade Anhanguera, Mato Grosso.	Câncer cervical ocorre em mulheres acima de 50 anos, menor nível de escolaridade, multíparas e com dificuldade de acesso ao rastreamento.	Organizar o sistema de saúde para o rastreio e tratamento destas mulheres menos favorecidas.
OLIVEIRA et al., 2006.	Brasil (RJ)	Transversal	Investigar a infecção pelo HPV em sistema público e privado no Rio de Janeiro.	LSIL (LIEBG): em mulheres com sistema privado de saúde e HSIL (LIEAG) e CA invasivo: mulheres que utilizam o sistema público de saúde.	Particular: mais acesso e tratamento rápido. É necessário trabalhar com as disparidades e acesso.
ALVES et al., 2009.	Brasil (MG)	Populacional	Avaliar a tendência de mortalidade entre os anos 1980-2005, em Minas Gerais.	Mortalidade: 1980: 9,19/100.000 e 2005:5,7/100.000. Houve melhor acesso ao tratamento.	Melhorar a cobertura diminuiu a mortalidade por câncer cervical.
SILVA et al., 2009.	Brasil (RJ)	Exploratório Coorte mulheres	Avaliar as características epidemiológicas das mulheres que apresentaram falhas no tratamento de lesão cervical.	Falha no tratamento ocorreu em mulheres acima de 50 anos de idade, fumantes há mais de 10 anos, com NIC II e III e mais de quatro parceiros ao longo da vida.	Direcionar assistência a mulheres acima de 50 anos, com lesões NIC II e III, tabagistas e com maior número de parceiros.

Os estudos mostram que, independente do país estudado, as maiores barreiras encontradas para o tratamento do câncer cervical estão na organização dos serviços de saúde para garantir o acesso ao rastreamento e à detecção precoce e posteriormente garantir o tratamento para essas mulheres. Os estudos também enfatizam o olhar mais atento para as populações menos favorecidas para garantia da equidade nos serviços de saúde (WISNER, et al., 2010; ASHING-GIWA et al., 2010; DALEY I et al., 2010; REDANIEL, et al., 2009; DALMON et al., 2009; BREWER et al., 2009; FREITAS et al., 1998; OLIVEIRA et al., 2006; ALVES et al., 2009).

Alguns dos estudos sugerem a vacinação contra o HPV, outra forma de prevenção que deve ser aliada ao rastreamento e tratamento e à população mais jovem (TSU et al., 2009 e HESSEL, 2009), mas a eficácia dessa tecnologia como programa de prevenção primária do câncer cervical ainda não foi confirmada (SCHILLER et al., 2008).

Atualmente, os serviços de saúde não conseguem identificar de forma organizada quais são as mulheres que não estão fazendo regularmente seus controles e que é a maioria que irá desenvolver câncer invasor. No Brasil, praticamente 80% das mulheres que fazem o preventivo procuram o serviço por já apresentarem queixas ginecológicas e obstétricas. Situação diferente é observada na Inglaterra, onde há a convocação periódica das mulheres de forma planejada para a realização do exame preventivo. Essa medida resulta em menores taxas de mortalidade por câncer cervical refletindo a melhor organização do sistema de saúde (BRENA et al., 2001 e QUINN et al., 1999).

Zeferino (2008) enfatiza que a realização do rastreamento não é suficiente para garantir que a mortalidade diminuirá, sendo necessário que as mulheres que tenham um exame alterado recebam tratamento adequado. O autor ainda relata que o controle eficiente do câncer do colo uterino está diretamente relacionado com a qualidade do sistema de saúde, que além de identificar as mulheres que precisam fazer controles, deveria oferecer qualidade para garantir diagnóstico correto e realizar tratamento preciso, acesso fácil e ágil aos serviços, flexibilidade para marcar e remarcar consultas e rapidez no atendimento.

O estadiamento avançado ao diagnóstico é um fator limitante que contribui para a alta mortalidade por câncer de colo de útero. Uma pesquisa envolvendo 89 hospitais e sete serviços de alta complexidade (Cacon) brasileiros cadastrados no SUS observou que, entre 1995 e 2002, 45,5% das mulheres apresentaram câncer de colo do útero em estádios III ou IV no momento do diagnóstico, o que pode sugerir a dificuldade de acesso aos serviços e também a carência de centros de oncologia fora das grandes capitais entre outros (THULER, 2005). Esse fato também pode ser observado na região Norte brasileira onde os serviços de saúde se concentram nas capitais.

Pergunta da pesquisa

3 – PERGUNTA DA PESQUISA

Este projeto de mestrado objetiva a realização de uma pesquisa para caracterizar o rastreamento, tratamento e evolução de alteração precursora para câncer do colo do útero, na cidade de Rio Branco/AC para responder à pergunta:

Qual o padrão de distribuição das lesões precursoras de câncer cervical entre as mulheres rastreadas no município de Rio Branco e qual a evolução dessas mulheres, segundo as condutas de tratamento implementadas?

Relevância do estudo

4 – RELEVÂNCIA DO ESTUDO

O câncer cervical é um grave problema de saúde pública uma vez que, apesar de ser uma doença detectável e curável em quase 100% dos casos, é a segunda maior causa de óbito por neoplasia entre as mulheres no Brasil e a principal causa na região Norte do país. Esta região apresenta altas taxas de mortalidade quando comparada às demais regiões brasileiras.

Em Rio Branco, um estudo de base populacional nos anos de 2008 e 2009 revelou elevadas taxas de incidência e mortalidade por câncer de colo do útero nesta capital.

Devido à escassa produção científica sobre a epidemiologia, a prevenção e a avaliação de medidas de controle do câncer de colo de útero no Estado do Acre, um projeto de pesquisa que tenha como objetivo aportar conhecimento buscando preencher as lacunas existentes é de grande relevância. A presente dissertação visa caracterizar e avaliar o rastreamento, tratamento e evolução das lesões precursoras do câncer do colo do útero, em mulheres da cidade de Rio Branco/AC, contribuindo para a melhoria do programa de controle desta neoplasia.

Objetivos

5 - OBJETIVOS

5.1 Geral

1. Determinar o padrão da distribuição das lesões precursoras entre as mulheres rastreadas no setor público no município de Rio Branco e avaliar a evolução dessas lesões, segundo as condutas de tratamento implementadas, nos anos de 2007 a 2008.

5.2 Específicos

1. Caracterizar o perfil sociodemográfico, reprodutivo, história clínica das mulheres e fatores de risco para o desenvolvimento de câncer cervical de uma coorte de mulheres com alterações citológicas na cidade de Rio Branco/AC, nos anos de 2007 a 2008.
2. Determinar a dinâmica das lesões precursoras no período de dois anos, segundo conduta e seguimento terapêutico das pacientes.
3. Avaliar os critérios de qualidade do rastreamento (qualidade da coleta, cobertura do tratamento e seguimento) de mulheres identificadas com lesões precursoras.
4. Avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e reprodutibilidade do teste citopatológico no diagnóstico das lesões precursoras de câncer cervical de mulheres rastreadas, nos anos de 2007 a 2008.

Metodologia

6 - METODOLOGIA

Esta dissertação foi estruturada sob a forma de três artigos, visando atender a cada um dos objetivos específicos.

Artigo 1: Estudo transversal – “Caracterização das mulheres com resultado citológico alterado segundo fatores sociodemográficos, epidemiológicos e clínicos do município de Rio Branco, Acre”

Artigo 2: Estudo de validação da leitura das lâminas – “Validade e confiabilidade do teste citopatológico no diagnóstico das lesões precursoras do câncer cervical no município de Rio Branco/AC”

Artigo 3: Estudo exploratório da coorte de mulheres: “Características clínicas e evolutivas de mulheres com diagnóstico de lesões precursoras de câncer cervical, rastreadas e tratadas no SUS em Rio Branco/AC”.

A população do estudo foi composta por mulheres diagnosticadas com lesões precursoras para câncer cervical, identificadas através do teste de Papanicolaou e registradas no Programa de Controle de Câncer de Colo de Útero, nos anos de 2007 a 2008.

Artigo 1

7 ARTIGO 1

“CARACTERIZAÇÃO DAS MULHERES COM RESULTADO CITOLÓGICO ALTERADO SEGUNDO FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DO MUNICÍPIO DE RIO BRANCO, ACRE”

Patrícia Rezende do Prado¹

Anna Luiza Moreira Santana²

Rosalina Jorge Koifman³

Ilce Ferreira da Silva^{3, 4}

1 Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Brasil.

2 Curso de Bacharelado em Enfermagem da Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Brasil.

3 Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

4 Universidade Federal Fluminense (UFF).

RESUMO

Introdução: O câncer de colo do útero é a segunda neoplasia mais incidente entre as mulheres. Na região Norte do Brasil, especialmente na cidade de Rio Branco/Acre, é o tipo de câncer com maior incidência e mortalidade entre as mulheres. **Objetivo:** Caracterizar as mulheres submetidas ao rastreamento e tratamento das lesões precursoras do câncer cervical de 2007 a 2008 no município de Rio Branco (Acre), quanto aos fatores sociodemográficos, epidemiológicos e clínicos no desenvolvimento da neoplasia cervical. **Método:** Estudo transversal realizado na cidade de Rio Branco/Acre, com mulheres diagnosticadas com lesões precursoras e câncer cervical registradas no Programa de Controle de Câncer de Colo de Útero, nos anos de 2007 a 2008 no Centro de Controle em Oncologia do Acre – Cecon/AC. Para a coleta dos dados foram utilizados os prontuários do Cecon, unidades básicas de saúde e informações do sistema Siscolo. Foram coletadas variáveis sociodemográficas (idade, naturalidade, estado civil, cor e escolaridade); epidemiológicas (tabagismo, menarca, sexarca, gestação, número de parceiros, uso de contraceptivo oral) e clínicas (citologia de entrada, resultado da primeira histologia). Na análise estatística, as diferenças entre as variáveis contínuas foram analisadas por medidas de tendência central e dispersão, usando os testes t-student ou Fisher. Já as diferenças entre as variáveis categóricas foram avaliadas por estimativas das proporções de cada variável, segundo o grau de lesão, usando o teste Qui-quadrado. Para todas as análises, foi considerado um grau de significância de 5%. O banco de dados foi digitado no Excel 2010 e analisado no SPSS 13.0. **Resultados:** 22,6% das mulheres tinham menos que 25 anos de idade e 57,3% tinham entre 25 e 45 anos, 89,1% eram pardas, 59,8% tinham o Ensino Fundamental de escolaridade e 12,3% nunca haviam estudado, 30,5% tiveram a sexarca antes dos 14 anos, 64,9% tinham acima de três filhos, 70,0% tiveram mais que dois parceiros ao longo da vida. A maioria das mulheres diagnosticadas, 54,0%, não foi tratada. Dentre as mulheres com ASC, 45,7% eram lesões de alto grau ou câncer no histopatológico. **Conclusão:** Em Rio Branco/AC, nos anos de 2007 a 2008, as mulheres com diagnóstico de lesões precursoras são jovens (< 45anos), de baixa escolaridade (ensino Fundamental), pardas e multíparas. A maioria delas não foi submetida ao tratamento das lesões, e dentre as que foram tratadas, a maioria apresentava LIEAG. Dentre as 563 (66,5%) mulheres com Ascus/Agus, 45,7% apresentavam LIEAG ou câncer.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é a segunda neoplasia mais incidente entre as mulheres, responsável por 15% dos cânceres femininos, com aproximadamente 500 mil casos novos e 230 mil mortes por ano no mundo. Na América Latina e Sudeste Asiático, as taxas de incidência são geralmente elevadas, enquanto que na América do Norte, Austrália, Norte e Oeste Europeu, são consideradas baixas^{1,2}.

No Brasil, o câncer de colo do útero apresenta diferentes distribuições entre as regiões brasileiras, sendo a primeira causa de mortalidade na região norte do Brasil com 24/100.000 mulheres enquanto a região sudeste ocupa a terceira posição com 15/100.000 e a região Sul a quarta com 14/100.000 mulheres. Em 2006, a magnitude das taxas de mortalidade da região norte foi o dobro das taxas da região sul em todas as faixas etárias, no mesmo período³.

Em um estudo sobre a “Tendência da mortalidade por neoplasias malignas em Rio Branco, Acre”, foi relatado que o câncer de colo do útero representou a neoplasia com maior taxa de incidência 36,7/100.000 e mortalidade 10,7/100.000 mulheres acreanas em 2009⁴.

A infecção por subtipos oncogênicos do *Papilomavírus Humano* (HPV) é considerada o fator causal primário para o desenvolvimento da neoplasia invasora do colo uterino e este vírus é adquirido através de transmissão sexual⁵. Outros fatores como a idade, cor, herança genética, idade da sexarca, número de parceiros sexuais, número de gestações, hábitos alimentares, tabagismo, outros agentes infecciosos e situação socioeconômica são fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer cervical. Essa exposição é cumulativa no tempo e, portanto, o risco de desenvolver câncer aumenta com a idade, porém, pode esta neoplasia pode ser prevenida através do exame preventivo de Papanicolaou⁵.

O exame citológico do Papanicolaou detecta as alterações do colo do útero sugerindo alterações intraepiteliais das células escamosas, recebendo a classificação de neoplasia intraepitelial grau I (NIC I), quando atinge a camada basal do epitélio, neoplasia intraepitelial grau II (NIC II) quando avança até três quartos da espessura do epitélio, neoplasia intraepitelial cervical grau III (NIC III) quando atinge todas as camadas e carcinoma invasor quando as alterações são mais intensas e invadem o tecido conjuntivo abaixo do epitélio^{1,5}.

Em Rio Branco, um inquérito de base populacional realizado em 2007-2008 revelou uma expressiva cobertura do exame preventivo chegando a 85,3% na população alvo⁶.

Com a finalidade de subsidiar a compreensão da situação do câncer de colo de útero, possibilitando o levantamento de hipóteses para o desenvolvimento da neoplasia cervical foi desenvolvido um estudo seccional visando caracterizar o perfil sociodemográfico, epidemiológico e clínico das mulheres rastreadas para o câncer cervical em 2007 a 2008, no SUS na cidade de Rio Branco/AC.

METODOLOGIA

Estudo observacional do tipo transversal foi realizado com mulheres diagnosticadas com lesões precursoras para câncer cervical, identificadas através do teste de Papanicolaou e registradas no Programa de Controle de Câncer de Colo de Útero, nos anos de 2007 a 2008 na cidade de Rio Branco/Acre (PCCCU/SISCOLO).

A identificação das mulheres rastreadas para o câncer cervical no município de Rio de Branco/AC foi feita através do Siscolo. Após a seleção das mulheres com alterações citopatológicas atendidas no período de 2007 a 2008, foram selecionados os prontuários das pacientes que foram atendidas no Centro de Controle Oncológico do Acre (Cecon) e nas unidades básicas de saúde. A identificação do prontuário foi realizada através do nome, data de nascimento, nome da mãe da paciente e número do exame alterado. A extração dos dados foi realizada através de formulário padronizado, elaborado para este fim (Apêndice 1).

Foram coletadas variáveis sociodemográficas (idade, naturalidade, estado civil, cor, escolaridade), epidemiológicas (tabagismo, menarca, sexarca, gestação, número de parceiros, uso de contraceptivo oral) e clínicas (citologia de entrada, resultado da primeira histologia).

A variável escolaridade foi classificada em analfabeta/anos de estudo; o tabagismo foi classificado como nunca fumou/ex-tabagista/tabagismo atual, e o resultado citopatológico e o histológico seguiram a classificação do Sistema Bethesda, 2001. A citologia foi classificada em: sem alterações/LIEBG/LIEAG e carcinoma e na histologia: ausência de neoplasia/NIC I/NIC II/ NIC III e câncer invasor.

Foi efetuada uma análise descritiva dos dados, onde as diferenças entre as variáveis contínuas foram analisadas por medidas de tendência central e dispersão, usando os testes t-student ou Fisher. Já as diferenças entre as variáveis categóricas foram avaliadas por

estimativas das proporções de cada variável, segundo o grau de lesão, usando o teste Qui-quadrado. Para todas as análises, foi considerado um grau de significância de 5%. O banco de dados foi digitado no Excel 2010 e analisado no SPSS 13.0.

RESULTADOS

Dentre as 48.729 mulheres cobertas pelo programa de rastreamento do câncer cervical do município de Rio Branco/AC, nos anos de 2007 a 2008, 846 (1,74%) mulheres apresentaram alterações citológicas no exame de Papanicolaou. Destas, 191 (22,6%) tinham menos de 25 anos e 485 (57,3%) tinham entre 25 e 45 anos. A maioria (96,8%) dessas mulheres era natural do Estado do Acre, 89,1% eram pardas e 59,8% haviam estudado até o Ensino Fundamental (Tabela 1).

Cerca de metade dessas mulheres não tinha companheiro (50,8%) e 70% tiveram mais de dois parceiros sexuais ao longo da vida. A menarca ocorreu até os 12 anos de idade em 13,2% das mulheres, 47,6% entre 12 e 13 anos. A sexarca ocorreu antes dos 14 anos de idade em 30,5%, enquanto que em 50,8% ocorreu entre 15 e 17 anos. A maioria das mulheres (64,9%) tinha acima de três filhos na data do rastreamento. Em relação ao hábito de fumar, 36,0% eram fumantes atuais e 8,2% eram ex-fumantes (Tabela 1).

Quanto às alterações citopatológicas, 18,3% (n=154) apresentaram lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG), 13,2% (n=112), lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG), 66,5% (n=563), atipias de significado indeterminado (ASCUS/AGUS) e 2,0% (n=17) tinham câncer (Tabela 1).

Tabela 1: Caracterização das mulheres com alterações citológicas, Rio Branco, de 2007 a 2008

VARIÁVEL	N*	%	IC 95%
IDADE			
< 25 anos	191	22,6	19,8 – 25,4
25- 45 anos	485	57,3	54,0 – 60,0
>45 anos	170	20,1	17,4 – 22,8
NATURALIDADE			
Acreana	819	96,8	95,6 – 98,0
Não acreana	27	3,2	2,0 – 4,0
ESTADO CIVIL			
Com companheiro	214	49,2	44,5 – 53,9
Sem companheiro	221	50,8	46,1 – 55,5
COR			
Branca	24	6,5	4,0 – 9,1
Negra	14	3,8	1,9 – 5,8
Amarela	2	0,6	NS
Parda	327	89,1	85,9 – 92,3
ESCOLARIDADE			
Não estudou	34	12,3	8,4 – 16,1
Até Ens. Fundamental	166	59,8	54,2 – 65,7
>Ensino. Fundamental	77	27,9	22,5 – 33,1
FUMO			
Nunca fumou	155	55,8	49,9 – 61,6
Ex-fumante	23	8,2	5,0 – 11,5
Fumante atual	100	36,0	30,3 – 41,6
MENARCA			
< 12 anos	55	13,2	10,0 – 16,5
12 – 13 anos	198	47,6	42,8 – 52,4
>14 anos	163	39,2	34,5 – 43,9
SEXARCA			
< 14 anos	119	30,5	25,9 – 35,1
15 a 17 anos	198	50,8	49,8 – 55,7
>18 anos	73	18,7	14,8 – 22,6
GESTAÇÃO			
Nunca	7	1,6	0,4 – 2,8
1- 2 gestações	144	33,5	29,0 – 37,9
3 - 4 gestações	130	30,2	25,9 – 34,6
>5 gestações	149	34,7	30,2 – 39,1
PARCEIROS			
1 parceiro	108	30,0	25,0 – 34,0
2 a 3 parceiros	165	45,8	40,0 – 51,0
>4 parceiros	87	24,2	20,0 – 29,0
Resultado citologia			
LIEBG	154	18,3	15,6 – 20,8
LIEAG	112	13,2	11,0 – 15,0
ASCUS/AGUS	563	66,5	63,4 – 70,0
Câncer	17	2,0	11,0 – 30,0
Qualidade da amostra			
Satisfatória	846	100,0	-

*Valores podem variar conforme os *missings*.

Quando comparados os anos de 2007 a 2008 (Tabela 2), foi observado que a proporção de exames alterados é aproximadamente igual nos dois anos estudados (2,1% em 2007 e 1,5% em 2008). No entanto, LIEAG e câncer ocorreram com uma maior frequência em 2007 (0,30% e 0,13%, respectivamente), quando comparados ao ano de 2008 (0,18% e 0,02%, respectivamente).

Tabela 2: Distribuição dos resultados citológicos de 2007 a 2008 nas mulheres de Rio Branco/AC

CITOLOGIA	2007		2008	
	N	(%)	N	(%)
Negativa	20.571	97,9	27.312	98,48
LIEBG	74	0,35	80	0,29
LIEAG	63	0,30	49	0,18
ASCUS/AGUS	276	1,32	287	1,03
CÂNCER	10	0,13	7	0,02
TOTAL	20.994	100	27.735	100

Quanto à conduta implementada, 54,0% das mulheres com alterações citopatológicas não receberam tratamento. Dentre essas, 60,4% eram LIEBG, 28,6% LIEAG, 58,4% eram ASCUS/AGUS e 17,6% Câncer (Tabela 3).

Tabela 3: Conduta implementada nas mulheres com resultado citológico alterado em Rio Branco/AC, 2007 a 2008.

Em relação ao tipo de tratamento, CAF/conização foi o tratamento implementado em

Citologia entrada	Não tratadas		Tratadas		Tratamento expectante		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
LIEBG	93	60,4	36	23,4	25	16,2	154	100
LIEAG	32	28,6	80	71,4	0	-	112	100
ASCUS/AGUS	329	58,4	144	25,6	90	16,0	563	100
Câncer	3	17,6	14	82,4	0	-	17	100
Total	457	54,0	274	32,4	115	13,6	846	100

100% das LIEBG (NIC I, HPV) e LIEAG (NIC II) que chegaram a ser tratadas, 93,8% das NICs III e 42,1% dos casos de câncer. A histerectomia foi implementada em 6,2% das mulheres com NIC III e em 10,5% das que tiveram câncer. O tratamento clínico (rádio e quimioterapia) foi a opção de tratamento para 47,4% das mulheres com câncer (Tabela 4).

Tabela 4: Tratamentos implementados nas mulheres de Rio Branco/AC, segundo resultado histológico no rastreamento, 2007 a 2008.

Histologia de entrada	Tratamento implementado							
	Exérese da lesão		Histerectomia		RT/QT		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
HPV, Metaplasia	74	100,0	-	-	-	-	74	100
NIC I	53	100,0	-	-	-	-	53	100
NIC II	40	100,0	-	-	-	-	40	100
NIC III	60	93,8	4	6,2	-	-	64	100
Câncer	16*	42,1	4	10,5	18	47,4	38	100
Total	243	90,3	8	3,0	18	6,7	269	100

* Cito : 7 Atipias, 8 LAG e 1 CA.

Na Tabela 5, verifica-se que dentre as mulheres com citopatologia de LIEBG, 50,0% realmente eram NIC I, e 16,7% eram NIC II/III. Dentre as mulheres com citologia de LIEAG, 20,0% apresentavam câncer no laudo histopatológico. Dentre as atipias, 35,7%, eram NIC II/III e 10,0%, câncer. Já nas mulheres com resultado citopatológico de câncer, 15,4% eram negativas no histopatológico, 30,8%, NIC II/III e 53,8% realmente apresentavam câncer.

Tabela 5: Distribuição dos resultados histopatológicos pós-exérese da lesão, segundo o resultado colpocitológico nas mulheres de Rio Branco/AC, 2007-2008

Citologia entrada	Histologia de entrada											
	HPV/Metaplasia		NIC I		NIC II		NIC III		Câncer		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
LIEBG	12	33,3	18	50,0	4	11,1	2	5,6	0	0	36	100
LIEAG	13	16,3	5	6,3	17	21,3	29	36,3	16	20,0	80	100
ASCUS/AGUS	47	33,6	29	20,7	19	13,6	31	22,1	14	10,0	140	100
Câncer	2	15,4	0	0,0	1	7,7	3	23,1	7	53,8	13	100
Total	74	27,5	52	19,3	41	15,2	65	24,2	37	13,8	269	100

DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que as lesões precursoras foram mais frequentes em mulheres entre 25 e 45 anos, pardas e negras, com baixo grau de escolaridade, maior número de parceiros sexuais, além da sexarca precoce, multíparas e tabagistas, corroborando diversos estudos nacionais e internacional^{7,8,9,10,11,12}

Na região Sudeste do país e em países desenvolvidos onde a incidência do câncer cervical fica em segundo ou até terceiro lugar dentre todos os tipos de neoplasia, as mulheres que apresentam alterações cervicais também têm baixa escolaridade, são não brancas, têm entre 30 e 49 anos, têm maior número de parceiros, trabalham em casa, são multíparas, apresentam sexarca precoce e são tabagistas. Isto sugere que a ocorrência desse tipo de câncer, mesmo em locais mais desenvolvidos, atinge as populações mais vulneráveis¹¹. Assim, diversos autores têm discutido a importância em focar a atenção nesse grupo de mulheres socialmente vulneráveis^{9,11}.

Em Rio Branco, no ano de 2001, foi realizado um estudo transversal que identificou 6,9% de alterações cervicais em adolescentes de 15 a 19 anos com vida sexual ativa, acima dos 4% estimados pelo INCA⁸. Nossa pesquisa mostrou elevada prevalência (30,5%) de sexarca precoce (< 14 anos), e 50,8% tiveram seu primeiro intercuro sexual entre os 15 e 17 anos. No início da vida sexual, o papiloma vírus humano (HPV) é fator de risco independente para câncer cervical, devido à zona de transformação cervical nas mulheres jovens estar localizada na ectocérvice ficando mais exposta e vulnerável. O coito precoce pode aumentar a sensibilidade aos efeitos de um agente sexual transmitido (HPV), além do número de parceiros ao longo da vida, podendo ser maior quanto mais cedo for a sexarca.

No estudo de Roteli-Martins¹², que faz parte de uma pesquisa multicêntrica denominada *Latin America Screening (LAMS)* envolvendo mulheres usuárias do sistema único de saúde das cidades de São Paulo, Campinas e Porto Alegre, que foram rastreadas para câncer de colo uterino foi observado que 20,0% dessas mulheres tiveram o início da atividade sexual antes dos 15 anos e as mais jovens tiveram sexarca mais precoce que as mulheres mais velhas. Foi identificado que mulheres com idade da sexarca abaixo da média apresentaram maior positividade para HPV além de maior número de alterações citológicas do que as mulheres com o início da atividade sexual em idade acima da média. Por outro lado, estudos têm

demonstrado que um único teste positivo para HPV de alto risco, em mulheres com mais de 30 anos, poderá ser preditivo de lesão de alto grau, mesmo com citologia negativa¹³.

Ainda em relação ao HPV, em um estudo realizado em Montreal, no Canadá, 64% dos casais jovens com vida sexual recente (menor que 3,9 meses) tinham pelo menos um tipo de HPV, sendo que 41% tinham os mesmos tipos de HPV sugerindo alta infecção e 22% apresentavam HPV 16, sendo este de alto risco para câncer cervical¹⁴.

Dentre as mulheres com alterações colpocitológicas apresentadas neste estudo, 92,9% eram de cor da pele não branca. A cor parda e negra tem sido frequentemente associada às lesões precursoras do câncer cervical, porém, a cor está intrinsecamente relacionada ao baixo nível socioeconômico e ao acesso aos serviços de saúde. Em Recife, 71,4% dos óbitos por câncer cervical ocorreram em mulheres negras⁷.

O baixo nível socioeconômico vem sendo associado a essa neoplasia, no entanto isso pode indicar uma baixa qualidade das políticas públicas no controle na população de baixo nível socioeconômico¹⁵. No inquérito de base populacional realizado em Rio Branco por Oliveira⁶, a maioria das mulheres (75%) é atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) o que sugere que este serviço deva ser mais bem estruturado e fazer convocações dessas mulheres vulneráveis e que dependem do sistema público de saúde para que assim tenham diagnóstico precoce, correto e um tratamento efetivo¹⁶.

O baixo nível de escolaridade, que geralmente é utilizado como um substituto do nível socioeconômico tem sido relatado como um fator de risco para o câncer cervical, sugerindo que essas mulheres podem não reconhecer a importância do exame, ou não ter o conhecimento necessário para buscar rastreamento e tratamento, ou acesso ao serviço de saúde⁸. Em dois estudos transversais desenvolvidos em Santiago, no Chile, e na cidade do México, com o objetivo de investigar o conhecimento sobre o teste preventivo de Papanicolaou, foi observada que a deficiência de conhecimento sobre o exame preventivo é frequente em mulheres de baixa escolaridade e nível sócioeconômico^{17, 18}.

O tabagismo tem sido relatado como um fator de risco independente para o câncer cervical porque altera a mucosa cervical deixando-a mais vulnerável à lesão cervical¹⁹. Em nosso estudo, a prevalência foi de 36% contra 19% na população geral acreana²⁰. Os dois mecanismos principais pelo qual o hábito de fumar contribui para a oncogênese cervical incluem a exposição direta do DNA de células epiteliais cervicais à nicotina e à cotidina e a

imunossupressão^{21,22}. Alterações verificadas no sistema imune periférico de pacientes fumantes incluem a elevação do número de células sanguíneas, o aumento do número de linfócitos T citotóxicos/supressores, a diminuição do número de linfócitos T indutores/auxiliares, discreta supressão da atividade de linfócitos T, significativo decréscimo da atividade de linfócitos natural killer e baixos níveis sanguíneos de imunoglobulinas, exceto pela IgE, a qual é elevada²².

Um inquérito populacional realizado na cidade de Campinas/SP nos anos de 2001 e 2002 identificou que idade acima de 40 anos, mulheres negras ou mestiças, menos de quatro anos de escolaridade eram preditores de não realização do exame preventivo do câncer de colo do útero e os motivos era achar desnecessário, constrangimento e dificuldades relacionadas ao acesso ao serviço de saúde²³. Por outro lado, em 2003 foram realizados dois inquéritos populacionais no Brasil, dados da Pesquisa Mundial da Saúde e do PNAD, respectivamente, sugerindo que mulheres com menos de 40 anos, casadas, com plano de saúde, alta renda e escolaridade eram as que mais cuidavam da saúde e realizavam o exame preventivo^{24,25}. Isso evidencia que os serviços devem promover acesso mais equitativo ao sistema de saúde, tomando as questões ligadas à escolaridade e cor da pele como referência de acesso e nível socioeconômico. Zeferino coloca que mais educação promoveria inclusão social e seria função governamental interferir nesse aspecto²⁶.

Quanto aos resultados das citologias, foi observado que apesar da frequência de Ascus/Agus ser menor de 5% das alterações do laboratório, o que é o recomendado, a frequência dessas atipias está acima do triplo da frequência de LIEBG, não atendendo ao padrão recomendado porque os resultados de Ascus/Agus não devem ultrapassar o dobro das lesões de baixo grau²⁷.

A grande preocupação da classificação de Ascus/Agus é que ela é usada como via de saída para limitações pessoais para diagnosticar corretamente a alteração citológica, erro frequente encontrado pela subjetividade do observador. Para evitar esse problema, vários laboratórios devem ter um controle de qualidade laboratorial interno checando aleatoriamente uma proporção de lâminas além de controlar o número de atipias e realizar capacitação e reciclagem de seus servidores²⁸.

As atipias escamosas são dez vezes mais frequentes que as glandulares, porém, as glandulares oferecem maior risco para lesões de alto grau e câncer. Aproximadamente de 9%

a 38% das mulheres com AGUS apresentam NIC 2/NIC 3/Adenocarcinoma *in situ* e 3% a 17% apresentam câncer²⁹.

Nos resultados deste trabalho, as atipias foram os resultados citológicos mais preocupantes, visto que 37,5% eram lesões de alto grau e 10% era câncer na histologia. Estes achados demonstram possíveis falhas na avaliação das lâminas colpocitológicas, postergando o início do tratamento das mulheres acreas com lesões cervicais. Esse resultado se torna mais preocupante ainda quando se verifica que das 58,4% mulheres que não foram submetidas ao tratamento, 72,0% eram Ascus/Agus. Isto sugere que muitas acreas com lesões de alto grau e câncer não estão sendo tratadas.

Em São Luís, no Maranhão, estudo transversal realizado nos anos de 2004 e 2005 avaliou 9.008 citologias de mulheres com menos de 35 anos e foi identificado que 96,47% eram negativas, 1,60% era Ascus, 1,44%, LIEBG, 0,34%, LIEAG e 0,14%, AGUS³⁰.

A proporção de atipias indeterminadas pode ser reduzida se os profissionais que coletam as amostras realizarem com qualidade a correta fixação das lâminas, coletando células representativas da junção escamocolunar (JEC). Além disso, o patologista precisaria realizar uma coloração adequada e um diagnóstico preciso além de um controle interno de qualidade laboratorial³¹.

A correlação cito-histopatológica tem sido apontada como um dos indicadores para medir a qualidade das citologias dos laboratórios do programa de prevenção do colo uterino³². Em um estudo dos diagnósticos cito-histopatológicos das atipias de significado indeterminado do Instituto Adolfo Lutz, dos 60 Ascus com histológico correspondente, 52,6% eram negativos, 28,1% eram NIC 1, 10,53%, NIC 2, 1,8% era NIC 3 e 7,0% eram câncer³³.

A conduta orientada pela Sociedade Americana de Colposcopia é repetir a citologia, após seis meses, nos casos de Ascus possivelmente não neoplásico e colposcopia em todos os casos de AGUS (atipias glandulares) e ASC-H, atipias de células escamosas onde não se pode afastar lesão de alto grau³⁴.

Tuon et al.³⁵ também avaliaram a sensibilidade e a especificidade dos exames citológico e colposcópico em relação ao histológico e concluíram que a associação do exame citológico ao colposcópico é eficaz na detecção das alterações neoplásicas do colo uterino, sendo a correlação cito-histológica de fundamental importância na identificação das categorias de maior dificuldade diagnóstica.

Em relação ao tratamento proposto, 100% das NICs I, HPV (LIEBG), foram tratadas corretamente por exérese da lesão, realizando o procedimento ambulatoriamente no Cecon, referência do Estado do Acre³⁶.

Nesta pesquisa 100,0% das NICs II e 93,8% das NICs III foram tratadas por exérese da lesão, e uma proporção pequena com 6,2% das NICs III por histerectomia. O tratamento por histerectomia é recomendado quando não existe a possibilidade de tratamento por CAF ou quando as lesões estão avançadas³⁶.

Este estudo proporciona uma grande representatividade do rastreamento e tratamento do câncer cervical no Estado do Acre, uma vez que 75% das mulheres acreanas utilizam o setor público de saúde⁶. Pode-se observar o perfil vulnerável das mulheres com lesões precursoras e câncer (baixa escolaridade, pardas/negras, multíparas, sexarca precoce e tabagistas), além de estarem sujeitas a limitações dos profissionais e do serviço em diagnosticar e tratar corretamente as atipias de significado indeterminado.

A limitação deste estudo é ser um estudo retrospectivo, onde se utilizaram os prontuários das pacientes disponíveis no Cecon e nas unidades básicas de saúde, estes últimos nem sempre eram completos. Estudos prospectivos seriam úteis na avaliação e monitorização do rastreamento e tratamento das atipias de significado indeterminado.

CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que, no Estado do Acre, somente 32,4% das mulheres estão sendo tratadas e 13,6% em tratamento expectante (LIEBG e atipias). Isto sugere que, além de muitas não estarem recebendo tratamento, uma grande frequência recebe o diagnóstico citológico incorreto, fruto provavelmente de erros na coleta e na leitura das lâminas citológicas. Dessa forma, sugere-se que sejam implementadas melhorias na qualidade do programa de prevenção do câncer de colo do útero do Estado do Acre, envolvendo a avaliação e controle do diagnóstico e tratamento, especialmente das mulheres diagnosticadas como Ascus/Agus, para que se possa esperar alguma redução nas taxas de incidência e na mortalidade por câncer de colo uterino nessa região.

REFERÊNCIAS

1. Ferley J., Shin H.R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, Dec. 15; 127(12).
2. Jemal A, Bray F, Center M.M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin*, 2011. Mar-Apr; 61(2):69-90.
3. Brasil- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. (texto na Internet) Rio de Janeiro: INCA; 2011. 118 p. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/versaofinal.pdf>. Acesso em 18/01/2012
4. Nakashima JP, Koifman S, Koifman RJ. Tendência da mortalidade por neoplasias malignas selecionadas em Rio Branco, Acre, Brasil, 1980-2006. *Cad. Saúde Pública* 2011 Jun; 27(6): 1165-74.
5. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX, International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *Journal of the National Cancer Institute* 2006 Mar 1; 98(5):303-15.
6. Oliveira MFS. Câncer de mama e de colo de útero: inquérito de rastreamento em Rio Branco-Acre (dissertação). Rio Branco: Universidade Federal do Acre; 2009.
7. Mendonça VG, Lorenzato FRB, Mendonça JG, Menezes TC, Guimarães MJB. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [serial on the Internet]. 2008 May; 30(5): 248-255.
8. Leal EAS, Leal Júnior OS, Guimarães MH, Vitoriano MN, Nascimento TL, Costa OLN. Lesões precursoras do câncer de colo em mulheres adolescentes e adultas jovens do município de Rio Branco - Acre. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2003 Mar; 25(2): 81-86.
9. Silva IF, Koifman RJ, Mattos IE. Epidemiological characteristics related to treatment failure of preinvasive cervical intraepithelial neoplasia among Brazilian women. *International Journal of Gynecological Center*, November 2009; 19(8): 1427-1431.
10. Medeiros VCRD, Medeiros RC, Moraes LM, Menezes Filho JB, Ramos ESN, Saturnino ACRD. Câncer de Colo de Útero: Análise Epidemiológica e Citopatológica no Estado do Rio Grande do Norte. *RBAC*, 2005; 37(4): 227-231.

11. Khan MJ, Partridge EE, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer* 2005; 104 (1): 61-70.
12. Roteli-Martins CM, Filho AL, Hammes LS, Derchan SFM, Naud P, Matos JC, Etlinger D, Sarian L, Gontijo RC, Maeda MYS, Syrjanen KJ. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papiloma vírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. *Rev Bras Ginec Obstet.* 2007; 29 (11): 580-7.
13. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, Van den Brule A, Svare E, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res.* 2006; 66(21):10630-6.
14. Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlée F, Franco EL. Human Papillomavirus Infections Among Couples in New Sexual Relationships. *Epidemiology.* January 2010; 21(1): 31-37.
15. Pinho AA, França Junior I, Schraiber LB, D'Oliveira AFPL. Cobertura e motivos para a realização ou não do teste de Papanicolaou no município de São Paulo. *Cad Saúde Pública.* 2003;19(S2): S303-S13.
16. Ng E, Wilkins R, Fung MF, Berthelot JM. Cervical cancer mortality by neighbourhood income in urban Canada from 1971 to 1996. *CMAJ.* 2004;170(10):1545-9.
17. Lamadrid Alvarez S. Aspectos socio-culturales de la sexualidad como factores obstaculizantes de la prevención secundaria del cáncer cérvico uterino. *Cad Saúde Pública* 1998; 14 (Supl 1): 33-40.
18. Najera Aguilar P, Lazcano Ponce EC, de Ruiz PA, Ramirez Sanchez T, Cantoral Uriza L, Hernandez Avila M. Factors associated with Mexican women's familiarity with the purpose of the Pap test. *Bull Pan Am Health Organ* 1996; 30:348-53.
19. Cuzick J, Sasieni P, Singer A. Risk factors for invasive cervix cancer in young women. *Eur J Cancer* 1996; 32A:836-41.
20. Martinelli P, Souza OF, Machado CL. Tabagismo em adultos no município de Rio Branco/AC: estudo de base populacional. Dissertação de mestrado do Programa de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre, 2009.
21. Hellberg, D.; Nilsson, S. Haley, N.J.; Hdefman, D.; Wynder, E. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine e cotidine in serum e cervical mucus in smokers e nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 158 (4): 910-3.
22. Simons, A.M.; Phillips, D.H.; Coleman, D.V. Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco. *Br Med J.*, 1993; 306:1444-1448.

23. Amorim VMSL, Barros MBA, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados à não realização do exame de Papanicolaou: um estudo de base populacional no município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. nov 2006; 22(11): 2329-2338.
24. Leal Mdo, Gama SG, Frias P, Szwarcwald CL. Healthy lifestyles and access to periodic health exams among Brazilian women. *Cad. Saude Pública*. 2005; 21 Suppl: 78-88.
25. Novaes HMD, Braga PE, Schout D. Fatores associados à realização de exames preventivos para câncer nas mulheres brasileiras, PNAD 2003. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2006; 11(4): 1023-1035.
26. Zeferino LC. O desafio de reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008; 30 (5) 213-5.
27. Kurman RJ, Solomon DO. O Sistema Bethesda para o relato de diagnóstico citológico citológico cervicovaginal. Rio de Janeiro: Revinter, 1997.
28. Alves VAF, Lima MAN, Utagawa ML, Maeda MYS. Programa de controle de qualidade em citologia ginecológica do Instituto Adolfo Lutz: estratégias e análise crítica dos resultados de sua implantação piloto. *Rev Ass Med Brasil* 1991; 37(1): 36-42.
29. Westin MCA. Células glandulares atípicas e adenocarcinoma in situ de acordo com a classificação de Bethesda 2001: Associação cito-histológica (Dissertação). Campinas Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 2009.
30. Silveira LMS, Cruz ALN, Faria MS. Atipias cervicais detectadas pela citologia em mulheres atendidas em dois hospitais da rede pública de São Luís /MA. *RBAC*, 2008; 40(2): 115-119.
31. Sebastião APM, Noronha L, Scheffel DLH, Garcia MJ, Carvalho NS, Collaço LM, Bleggi-Torres LF. Estudo das atipias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer do Colo uterino do Paraná. *J Bras Patol Med*. 2004; 40(6): 431-8.
32. Joste NE, Crum CP, Cibas Es. Cytology/histologic correlation for quality control in cervico-vaginal: cytology experience with 1582 paired cases. *Am J Pathol* 1995; 103: 32-4.
33. Shirata NK, Ducatt C, Yamamoto LSU, Pereira SMM, Etlinger D, Aguiar LS, Sakai YI, Loreto C. Estudo retrospectivo dos diagnósticos cito-histopatológicos nas atipias de significado indeterminado. *Rev Inst Adolfo Lutz* abr 2009; 68(1): 1-6.
34. Wright TC Jr, Cox JT, Twiggs LB, Wilkinson EJ . Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. April 2002; 287 (16): 2120-29.

35. Tuon FFB, Bittencourt MS, Panichi MA, Pinto AP. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológico e colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. Rev. Assoc. Med. Bras 2002; 48 (2): 140-44.

36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. 2. ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2006. 56 p.

COLABORADORES

P. R. Prado, R. J. Koifman e I. F. Silva participaram da concepção, redação, revisão e aprovação final do estudo. A. L. M. Santana participou da coleta de dados.

AGRADECIMENTOS

A realização desta investigação foi parcialmente apoiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) através da Associação Temporária estabelecida entre a Universidade Federal do Acre (Mestrado em Saúde Coletiva) e a Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente). I. F. Silva e R. J. Koifman desenvolvem atividades de pesquisa apoiadas pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro.

APOIO FINANCEIRO

Fundação de Tecnologia do Estado do Acre (Funtac) que financiou parcialmente esta pesquisa e CNPq onde P. R. Prado foi bolsista durante o mestrado.

8 ARTIGO 2

“VALIDADE E CONFIABILIDADE DO TESTE CITOPATOLÓGICO NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER CERVICAL NO MUNICÍPIO DE RIO BRANCO/AC”

Patrícia Rezende do Prado¹

Rosalina Jorge Koifman²

Zélia Maria Silva de Assis³

Ilce Ferreira da Silva^{2,4}

1 Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Brasil.

2 Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

3 Centro de Controle Oncológico do Estado do Acre (Cecon).

4 Universidade Federal Fluminense (UFF).

RESUMO

Introdução: O câncer de colo do útero é o câncer com maior incidência e mortalidade entre as mulheres acreanas. O exame preventivo é utilizado para o rastreamento desse tipo de câncer, porém, sua qualidade é questionada assim como a concordância e variabilidade na leitura das lâminas entre observadores para o diagnóstico das lesões cervicais. **Objetivo:** avaliar a reprodutibilidade da leitura do teste citopatológico interobservadores, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, falso-positivos e falso-negativos do teste citopatológico no diagnóstico das lesões precursoras de câncer cervical, na cidade de Rio Branco/AC. **Método:** estudo de avaliação da qualidade do teste de Papanicolaou realizado no laboratório do Centro de Controle Oncológico do Estado do Acre (Cecon) com mulheres identificadas através do exame preventivo e registradas no Programa de Controle de Câncer de Colo de Útero, nos anos de 2007 a 2008, na cidade de Rio Branco/Acre (PCCCU/SISCOLO). A análise estatística foi efetuada utilizando a estatística de concordância simples e a estatística Kappa para verificar a concordância interobservadores. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo também foram estimados. O banco de dados foi digitado no Excel 2010 e analisado no SPSS 13.0. **Resultados:** as leituras mais concordantes foram dos exames negativos (97,5% de concordância), lesões de baixo grau (87,0%) e diagnóstico de câncer (66,7%). As menos concordantes foram as lesões de alto grau (21,1%) e atipias (20,0%). O teste Kappa foi considerado de fraca concordância, com valor de 0,37, demonstrando baixa concordância entre os observadores. A sensibilidade do teste para todos os tipos de lesão foi 98,0%, especificidade 58,5%, valores falso-positivos 41,5%, falso-negativos, apenas 2,0%. **Conclusão:** A sensibilidade alta do teste garante o seu uso no rastreamento de LIEAG e câncer cervical, em Rio Branco. Mas, a fraca concordância encontrada na estatística kappa aponta para a necessidade de atualização e capacitação dos profissionais responsáveis pela leitura das lâminas.

Palavras-chave: concordância interobservadores, qualidade e citologia.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero ainda é um grave problema de saúde pública no Brasil, sendo a neoplasia de maior incidência na região Norte, sem considerar o câncer de pele não melanoma, apresentando uma estimativa de taxa de incidência de 24/100.000 mulheres¹.

O câncer de colo do útero é 100% curável se diagnosticado precocemente, visto que passa por fases pré-clínicas detectáveis e curáveis, chamadas lesões intraepiteliais cervicais, onde o tempo de evolução entre essas lesões e o câncer pode levar até 10 anos. O exame preventivo do câncer cervical conhecido como Papanicolaou foi introduzido no Brasil por volta de 1950 e atualmente é preconizada sua realização para mulheres na faixa etária de 25 a 59 anos ou para aquelas que já iniciaram a vida sexual, sendo ofertado no sistema público de saúde (SUS – Sistema Único de Saúde)^{2,3}.

Os países que efetivamente implantaram o programa de rastreamento com exame Papanicolaou lograram o controle do câncer de colo do útero, sendo esta realidade ainda não vivenciada no Brasil, especialmente na região Norte. Diversas são as causas apontadas que contribuem para essa situação: cobertura populacional insuficiente, qualidade da coleta do material encaminhado para exame e acurácia no resultado colpocitológico⁴.

O Papanicolaou inclui a coleta de estruturas da *endo e ectocérvice*, principalmente das células da junção escamocolunar (JEC), local onde se situa a quase totalidade dos cânceres do útero, e o teste deve ser realizado com periodicidade a cada três anos, após dois exames consecutivos negativos. Deve ser coletado com escovinha (endocérvice) e espátula de Ayres (ectocérvice)².

Quanto à qualidade do material coletado, a amostra citopatológica ideal é aquela que é satisfatória (não prejudicada por presença de sangue, contaminantes externos, inflamação, infecção entre outros) e precisa representar as células da JEC. Ressalta-se, ainda, que uma das causas do diagnóstico tardio do câncer cervical, em muitas regiões brasileiras, poderia estar relacionada à baixa capacitação dos recursos humanos envolvidos na atenção oncológica^{5,6,7}.

O exame preventivo de Papanicolaou apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 82%. O valor preditivo positivo (VPP) do teste de Papanicolaou é de 81% e o valor preditivo negativo (VPN) de 97%, sendo, por esse motivo, o escolhido para a prevenção do câncer cervical além de seu baixo custo⁸.

No entanto, muitos pesquisadores criticam a qualidade do exame preventivo devido ao elevado número de resultado falso-negativo que varia de 5 a 70% e falso-positivo de 10 a 30%. Isso se deve, principalmente, às amostras insatisfatórias sem a representatividade da lesão no esfregaço, à subjetividade da leitura do escrutinador, além de fatores como conhecimento e experiência deste. Por esse motivo, tem-se preconizado que todo laboratório tenha um controle de qualidade interna. Atualmente tem sido utilizado o método da revisão de 10% de todas as lâminas negativas de um laboratório, porém, diversos pesquisadores têm mostrado que a revisão rápida de 100% das lâminas seja mais eficaz^{9, 10}.

Outro fator importante é a variabilidade e a subjetividade na leitura das lâminas entre os observadores, o que influencia na qualidade do serviço prestado por um laboratório e no diagnóstico e tratamento das lesões precursoras do câncer cervical.

A variabilidade interobservadores evidencia a falta de reprodutibilidade entre dois ou mais observadores e serve para a identificação da falta de aprimoramento e necessidade de treinamento. Para que o exame citológico tenha valor diagnóstico e clínico, tem-se exigido o controle de qualidade dos exames realizados e do profissional responsável para padronização dos resultados¹¹⁻¹⁴.

O Ministério da Saúde Brasileiro preconiza que a cobertura do exame preventivo seja 80% na população-alvo, e foi observada uma cobertura de 85,3% do teste de Papanicolaou na população-alvo (25 a 59 anos), na cidade de Rio Branco/Acre. Foi também diagnosticado que os exames eram realizados em sua maioria na rede de serviços do SUS¹⁵.

Dessa forma, como parte de uma investigação mais ampla que tem como objetivo analisar o programa de prevenção e controle bem como o perfil da incidência e mortalidade na cidade de Rio Branco/AC, foi delineado este estudo que visa a avaliar a qualidade do teste de Papanicolaou no ano de 2007 a 2008, na cidade de Rio Branco/AC.

METODOLOGIA

Estudo de avaliação da qualidade dos exames colpocitológicos realizados no laboratório do Centro de Controle Oncológico do Estado do Acre (Cecon). Foram elegíveis todas as mulheres submetidas ao exame de Papanicolaou e registradas no Programa de Controle de Câncer de Colo de Útero nos anos de 2007 a 2008, na cidade de Rio Branco/Acre (PCCCU/Siscolo). De um total de 48.729 exames realizados nesse período, 846 (1,74%) apresentaram alterações citopatológicas.

Foi efetuada uma amostra aleatória simples para a seleção de lâminas com alterações e lâminas sem alterações. A amostra incluiu 226 mulheres rastreadas para lesões precursoras para câncer cervical, sendo 145 lâminas com alterações citopatológicas (NIC I, II, III, ASC) e 81 resultados citopatológicos negativos.

Nos anos de 2007 a 2008, as lâminas citopatológicas foram coradas pelo método de *Schor*, sendo todos os esfregaços classificados como satisfatórios. Para compatibilizá-lo com a classificação do Sistema Bethesda de 2001, as lâminas foram reanalisadas e classificadas por dois patologistas que foram cegados para o diagnóstico original e para o diagnóstico do outro avaliador do estudo. O padrão-ouro foi considerado a leitura do segundo patologista, porque apresentou a maior concordância, quando comparado ao resultado histopatológico.

A análise estatística foi efetuada utilizando a estatística de concordância simples e a estatística Kappa para verificar a concordância interobservadores. Foram adotados os escores para o Kappa, onde o valor de 0 a 0,40 sugere uma fraca concordância, entre 0,41 e 0,60, concordância regular, de 0,61 a 0,80, substancial concordância, de 0,8 a 0,99 concordância quase perfeita e perfeita igual a 1,0¹⁶. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) também foram estimados. O banco de dados foi digitado no Excel 2010 e analisado no SPSS 13.0.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre (UFAC) pelo Protocolo nº23107. 016700/2010-11.

RESULTADOS

A concordância simples foi de 55,3%, e o teste Kappa, com um valor de 0,37, revelou uma baixa concordância na leitura interobservadores (Tabela 1).

Tabela 1: Concordância entre as leituras dos exames colpocitológicos realizados no Cecon, Rio Branco, de 2007 a 2008.

Leitura 2	Negativo	LBG	LAG	ASC	Câncer	Total	Kappa
Leitura 1	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Negativo	79* 97,5	1 1,2	0 0	0 0	1 1,2	81 100	0,37
LBG	2 8,7	20*87,0	0 0	1 4,3	0 0	23 100	
LAG	2 10,5	2 10,5	4* 21,1	5 26,3	6 31,6	19 100	
ASC	52 52,0	19 19,0	4 4,0	20*20,0	5 5,0	100 100	
Câncer	0 0	0 0	1 33,3	0 0	2* 66,7	3 100	
Total	135 59,7	42 18,6	9 4,0	26 11,5	14 6,2	226 100	P < 0,001

* Concordância citopatológica. Taxa bruta de concordância: 125/226 = 55,3%.

- LBG: Lesão de baixo grau (HPV, NIC I); LAG: Lesão de alto grau (NIC II e NIC III) e ASC: Célula atípica de significado indeterminado inclui ASC-US (escamosa) e AGUS (glandular).

A validade de critério tendo como padrão-ouro a segunda leitura apresentou uma sensibilidade considerada alta, 98,0%, mostrando que realmente diagnostica as alterações cervicais, por outro lado, sua especificidade foi baixa, 58,5%, ocasionando uma alta frequência de valores falso-positivos (41,5%). Os falso-negativos foram baixos, apenas 2%, sendo um valor satisfatório para o laboratório. O valor preditivo positivo foi 61,3% e o valor preditivo negativo 98,0% (Tabela 2).

Tabela 2: Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do exame colpocitológico, Rio Branco, de 2007 a 2008.

Leitura 1/Leitura 2	Positivo	Negativo	Total
Positivo	89*	56	145
Negativo	2	79	81
Total	91	135	226

* Resultados diagnosticados como Asc, LBG, LAG e Câncer.

- Sensibilidade: 89/ 91 = 98,0%.

- Especificidade: 79/135 = 58,5%.

- VPP: 89/145 = 61,3%

- VPN: 79/81 = 98,0%.

- Falso-positivo: 56/135 = 41,5%.

- Falso-negativo: 2/91 = 2%.

Na análise da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de acordo com os diferentes graus de lesão, foi identificado que a sensibilidade do teste manteve alta, 85,7% para lesão de alto grau e câncer e 97,6% para lesão de baixo grau e atipias (Tabela 3 e 4).

A especificidade e o VPP apresentaram resultados menores na análise das atipias e lesões de baixo grau quando comparados às lesões de alto grau e câncer (Tabela 4), o que explicaria seu baixo valor quando os resultados foram apresentados em conjunto (Tabela 2).

O VPN manteve-se elevado, 97,5% e 98,7%, para lesão de alto grau e câncer e atipias e lesão de baixo grau, respectivamente.

Tabela 3: Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do exame colpocitológico para lesão de alto grau e câncer, Rio Branco, de 2007 a 2008.

Leitura 1/Leitura 2	LAG/Câncer	Negativo	Total
LAG/Câncer	6	2	8
Negativo	1	79	80
Total	7	81	88

- LAG: lesão de alto grau.

- Sensibilidade: $6/7 = 85,7\%$.

- VPP: $6/8 = 75,0\%$

- Especificidade: $79/81 = 97,5\%$

- VPN: $79/80 = 98,7\%$

Tabela 4: Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do exame colpocitológico para lesão de baixo grau e atipias de significado indeterminado, Rio Branco, de 2007 a 2008.

Leitura 1/Leitura 2	LBG/ASC	Negativo	Total
LBG/ASC	40	54	94
Negativo	1	79	80
Total	41	133	

- LBG: lesão de baixo grau.

- Sensibilidade: $40/41 = 97,6\%$.

- VPP: $40/94 = 42,6\%$

- ASC: atipias de significado indeterminado (Ascus e Agus).

- Especificidade: $79/133 = 59,4\%$

- VPN: $79/80 = 98,7\%$

DISCUSSÃO

A concordância simples entre observadores neste estudo foi somente 55,3%, e a estatística Kappa, que pondera a concordância ocorrida ao acaso, foi de 0,37, sendo considerada baixa. Diversos estudos têm encontrado esse mesmo resultado em relação à baixa concordância interobservadores no diagnóstico das atípicas e lesões de alto grau, devido principalmente à variabilidade interobservadores, ao conhecimento, à experiência e à falta de critérios citomorfológicos dessas categorias, principalmente em relação às atípicas escamosas (Ascus)^{11, 13,17, 18, 19, 20}.

Howel e Davis²¹ relatam que há controvérsia no diagnóstico de Ascus porque estas são anormalidades mais intensas que as reações inflamatórias, porém, são insuficientes para serem caracterizadas como lesões intraepiteliais escamosas. Esse critério gera subjetividade no diagnóstico dessas lesões, levando à baixa reprodutibilidade interpessoal e elevando a frequência aos laboratórios²².

A categoria Ascus foi introduzida na nomenclatura citológica a partir de 1988 pelo Sistema Bethesda o qual foi revisado em 1998 e 2001. Os critérios citomorfológicos orientados pelo Sistema Bethesda para o diagnóstico de Ascus são: aumento nuclear de duas a três vezes o tamanho normal do núcleo de uma célula escamosa intermediária com um discreto aumento da relação núcleo/citoplasma, variação do tamanho e da forma do núcleo, hiper cromasia discreta, membranas nucleares usualmente suaves e regulares^{23, 24}.

O Sistema Bethesda ainda orienta que as atípicas não podem ultrapassar mais que 5% do total de exames de um laboratório ou duas a três vezes o número de lesões de baixo grau, isso para controle de qualidade interna laboratorial e para o uso não abusivo desse diagnóstico^{23, 24}.

Desse modo, as atípicas devem ser diagnosticadas conforme orientação do Sistema Bethesda, com realização de uma leitura criteriosa do esfregaço citopatológico, além da necessidade de investimento em treinamento para esses profissionais para, conseqüentemente, garantir padronização na leitura, maior reprodutibilidade entre observadores e diagnósticos corretos para as mulheres, além de melhorar a especificidade e o VPP do teste²⁵.

Da mesma forma procede-se à orientação para as lesões de alto grau, onde os resultados das leituras foram muito discordantes. O Sistema Bethesda orienta que os esfregaços das lesões de alto grau apresentam células menores e menos maduras do que células de lesões de

baixo grau. A cromatina pode ser fina ou grosseiramente granular e o contorno da membrana nuclear bastante irregular, demonstrando entalhes proeminentes ou sulcos²⁶.

As lesões de baixo grau (LBG) e as negativas foram muito concordantes, 87,0% e 97,5%, respectivamente, demonstrando alta reprodutibilidade entre observadores. Esses resultados são semelhantes na literatura e deve-se a melhores critérios citomorfológicos e conhecimento dos observadores^{18, 20, 27, 28}.

O teste Kappa indicou uma baixa concordância geral entre os observadores, mostrando que deve ser realizado treinamento para os servidores desse laboratório, assim como revisão dos critérios citomorfológicos para diagnóstico dos esfregaços e controle interno de qualidade laboratorial.

A sensibilidade geral do teste citológico foi alta, 98,0% indicando que o teste realmente diagnostica as mulheres que estão doentes. Esse resultado coincide com o encontrado por Pinho, que realizou estudo em um hospital universitário na cidade de Botucatu/SP, que identificou sensibilidade de 96,0%¹⁰.

A especificidade foi baixa, 58,5% quando realizada para todas as lesões, 97,5% no diagnóstico de lesões de alto grau e câncer, demonstrando um resultado satisfatório e baixo para as atipias e lesões de baixo grau, 54,4%, a qual explica a diminuição geral da especificidade quando as lesões foram comparadas juntas (Tabela 2). Este resultado demonstra a necessidade de melhorar o diagnóstico das atipias de significado indeterminado.

Para que um rastreamento seja eficaz, é desejável e necessário que o teste seja sensível para realmente diagnosticar as mulheres que estão doentes. De acordo com esse critério o resultado do exame citológico de Rio Branco atende a seu propósito e pode continuar sendo usado como método de rastreamento²⁹.

Os casos de falso-negativos foram baixos, 2,0%, semelhantes ao estudo de Anderson et al.³⁰, Pinho¹⁰ e Cardin³¹, que encontraram resultados falso-negativos na ordem de 2,13%, 4% e menos que 5%, respectivamente. A pequena frequência de resultados falso-negativos neste estudo é um resultado satisfatório, visto que as mulheres não terão seu diagnóstico postergado⁹.

O valor preditivo positivo (VPP) foi de 61,3% no diagnóstico de todas as lesões, 75,0% no diagnóstico de lesões de alto grau e câncer e 42,6% para o diagnóstico de atipias e lesões de baixo grau, demonstrando que esses últimos interferiram para a diminuição geral do VPP.

O VPP indica a probabilidade de doença quando o resultado for positivo, demonstrando ser eficaz no diagnóstico de lesões de alto grau e câncer e a necessidade de melhorias para as atipias e lesões de baixo grau.

O valor preditivo negativo (VPN) foi 98,0% para todos os tipos de lesões, e refere-se à probabilidade de ausência da doença quando o teste for negativo, sendo um resultado que reforça a alta concordância entre observadores quando o resultado é negativo, sendo um achado importante para o laboratório. Esses achados se assemelham ao estudo de Pinho¹⁰, que encontrou VPN de 82%.

Neste estudo, a sensibilidade e o VPN, ambos 98,0% são condizentes com os dados do Ministério da Saúde Brasileiro, indicando que o exame preventivo citológico realizado na cidade de Rio Branco é um bom parâmetro para o rastreamento de câncer de colo do útero já que diagnostica as mulheres doentes. Entretanto, é necessário melhorar a acuidade da especificidade e VPP das atipias, além da concordância no diagnóstico das lesões de alto grau. Para isso é necessário um rigoroso controle interno de qualidade laboratorial e treinamento para os funcionários.

Embora existam várias formas de controle de qualidade interno (revisão de esfregaços por critérios clínicos de risco, correlação cito-histopatológica, revisão aleatória de 10% das lâminas negativas, revisão de 100% dos esfregaços, revisão dos esfregaços negativos usando a automação, revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos e a pré-escrutinação rápida de todos os escrutínios)³², é necessário um CIQ que mais se adapte à necessidade individual de cada laboratório. No contexto de Rio Branco, apenas a revisão das lâminas negativas não resolveria o problema da qualidade, visto que os resultados falso-negativos são apenas 2,0%. Portanto, é necessário um método que intervenha na padronização de diagnósticos de atipias e de lesões de alto grau, aprimorando assim a qualidade do exame preventivo nas mulheres acreanas.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo revelam que a concordância interobservadores foi baixa, principalmente entre o diagnóstico de atipias e de lesões de alto grau, mostrando a necessidade de treinamento e padronização de critérios citomorfológicos para o diagnóstico das alterações citológicas cervicais.

O teste de Papanicolaou demonstrou alta sensibilidade, revelando ser um exame apto para o rastreamento do câncer cervical. Assim, torna-se necessário um rigoroso controle de qualidade interno no laboratório que atende a rede básica do SUS em Rio Branco, AC, para monitorar e corrigir essas necessidades identificadas, visando contribuir para a melhoria da eficácia do rastreamento do câncer cervical neste município.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012 e 2013: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2012.
2. Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Condutas clínicas frente aos resultados do exame de Papanicolaou. 2º ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 2006.
3. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Controle do câncer de mama e de colo de útero. Fórum saúde da mulher no século XXI: avanços e desafios. Divisão de apoio à rede de atenção oncológica (Apres.). 2010.
4. Thuler LCS. Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* Rio de Janeiro, May 2008; 30(5).
5. Longatto Filho A, Almeida DCB; Adura PJ, Marzola VO, Cavaliere MJ. Influência da qualidade do esfregaço cérvico-vaginal na detecção de lesões intra-epiteliais cervicais. *Folha Méd*, abr-jun. 2002; 121 (2): 79-83.
6. Franco R, Amaral RG, Montemor EBL et al. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, Aug. 2006; 28 (8): 479-85. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032006000800007&lng=en&nrm=iso>.
7. Santos ML, Moreno MS, Pereira VM. Exame de Papanicolaou: Qualidade do Esfregaço realizado por alunos de Enfermagem. *Rev. Bras. Cancerol*, 2009; 55 (1): 19-25.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Ações de Enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3º ed. Rev. Atual. Ampl. Rio de Janeiro: INCA, 2008.
9. Gill GW. Pap smear risk management by process control. *Cancer Cytopaty*, 1997; 81 (4): 198-211.
10. Pinho AA, Mattos MCFI. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2002 July; 38(3): 225-231.
11. Gupta DK, Komaromy-Hiller G, Raab SS, Nath ME. Interobserver and intraobserver variability in the cytologic of normal and abnormal metaplastic squamous cells in Pap smears. *Acta Cytologica*, 2001; 35 (5): 697-703.
12. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS et al. Delineando a pesquisa clínica; 2 ed.; Trad. Michael Schmidt Duncan e Ana Rita Peres; Porto Alegre; Artmed, 2003.

13. Santos ALF, Derchain SFM, Calvert EB et al. Desempenho do exame colpocitológico com revisão por diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico da neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 e 3. *Cad. Saúde Pública*, jul-ago 2003; 19 (4): 1029-37.
14. Vaucher RA, Santos FR, Vargas VRA. Índice de concordância entre dois diferentes observadores na revisão de esfregaços citológicos cérvico-vaginais anteriormente diagnosticados como ASC-US: utilização da técnica convencional de Papanicolaou. *RBAC* 2006, 38 (1): 29-33.
15. Oliveira MFS. Câncer de mama e de colo de útero: inquérito de rastreamento em Rio Branco-Acre 2009. Dissertação de mestrado do Programa de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre, 2009.
16. Motta VT, Oliveira Filho PF. SPSS Análise de dados biomédicos. Rio de Janeiro: Medbook – Editora Científica, 2009, cap. 14: 247-256.
17. Filippin C, Felipe LMB, Nascimento AJ et al. Estudos sobre a variação interobservadores em citologia cérvico-vaginal. *RBAC* 2000; 32 (4): 239-242.
18. Rodart MP, Fernandes PA. Variação interobservador no diagnóstico das lesões escamosas intra-epiteliais cervicais. *RBAC* 2003, 35 (4): 173-176.
19. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: Realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*, 2001; 285 (11): 1500-1505.
20. Souza JHK, Kalil IV, Leite JM et al. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaios e interobservadores. *RBAC* 2004; 26 (3): 233-240.
21. Howell LP, Davis RL. Follow-up of Papanicolaou smears diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. *Diagn Cytopathol* 1996; 14: 20-24.
22. Davey DD et al. Atypical squamous cells of undetermined significance. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1996; 120: 404-440.
23. Jones HW. Impact of Bethesda System. *Cancer* 1995, 76: 1914-1918.
24. Kurman RJ, Solomon D. O Sistema Bethesda para o relato de diagnóstico citológico cervicovaginal. Definições, critérios e notas explicativas para terminologia e amostra adequada. Revinter, Rio de Janeiro, 1997.
25. Jordão AV, Ruggeri LS, Chiucheta GIR et al. Application of non-classical morphological criteria in the cytological diagnosis of human papillomavirus. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2003; 39: 81-89.

26. Solomon D, Nayar R. Sistema Bethesda para citologia cérvico-vaginal. Rio de Janeiro, Revinter, 2004.
27. Dalla Corte LM, Gonsalves JC, Silveira e Silva C et al. Análise da concordância interobservadores em exames de Papanicolaou. News Lab 2007.
28. Di Loreto CMYS, Maeda ML, Utagawa A et al. Garantia de qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histopatológica. Ver. Ass Med Brasil 1997; 43 (3): 195-198.
29. Motta VT, Oliveira Filho PF. SPSS Análise de dados biomédicos. Ed. Científicos Ltda. 2009.
30. Anderson GH et al. A comprehensive internal quality control system for a large cytology laboratory. Acta Cytol 1987; 31 (6): 895-899.
31. Cardin V. Replies to questions on quality assurance measures in cytopathology. Acta Cytol 1988, 32 (6); 915-919.
32. Tavares SBN, Amaral RG, Manrique EJC et al. Controle da qualidade em citopatologia cervical: revisão de literatura. Rev. Bras. Cancerol 2007; 53 (3): 355-364.

COLABORADORES

P. R. Prado, R. J. Koifman e I. F. Silva participaram da concepção, redação, revisão e aprovação final do estudo.

AGRADECIMENTOS

A realização desta investigação foi parcialmente apoiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) através da Associação Temporária estabelecida entre a Universidade Federal do Acre (Mestrado em Saúde Coletiva) e a Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente). I. F. Silva e R. J. Koifman desenvolvem atividades de pesquisa apoiadas pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro.

APOIO FINANCEIRO

Fundação de Tecnologia do Estado do Acre (Funtac) que financiou parcialmente esta pesquisa e CNPq onde P. R. Prado foi bolsista durante o mestrado.

9 ARTIGO 3

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUTIVAS DE MULHERES COM DIAGNÓSTICO DE LESÕES PRECURSORAS DE CÂNCER CERVICAL, RASTREADAS E TRATADAS NO SUS EM RIO BRANCO/AC”.

Patrícia Rezende do Prado¹

Rosalina Jorge Koifman²

Ilce Ferreira da Silva^{2,3}

1 Programa de Mestrado em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Brasil.

2 Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

3 Universidade Federal Fluminense (UFF).

RESUMO

Introdução: O câncer de colo do útero é ainda um grave problema de saúde pública no Brasil, sendo a principal causa de mortalidade por câncer em mulheres da região Norte brasileira. Embora o diagnóstico e tratamento das lesões precursoras desta neoplasia seja o método de controle da incidência, a falha no tratamento pode ocorrer em até 35% dos casos.

Objetivo: Determinar a dinâmica das lesões precursoras no período de dois anos, segundo conduta e seguimento terapêutico das mulheres rastreadas em Rio Branco. **Método:** Estudo exploratório de uma coorte de mulheres tratadas para NIC de 2007 a 2008 e seguidas por dois anos. Características epidemiológicas, clínicas e sociodemográficas foram obtidas dos prontuários médicos. As informações sobre o exame citopatológico e o histológico foram classificadas conforme o Sistema Bethesda. Foi realizada a probabilidade condicional de falha (6, 12 e 24 meses) e as hazard ratio bruta e ajustada através do método de Kaplan Meier (teste de log-rank 95%) e Regressão de Cox com p-entrada $< 0,05$ e saída $> 0,10$. **Resultados:** Das 237 mulheres que foram tratadas para NIC I, II ou III, 51,5% foram seguidas por 24 meses e 21,9% apresentaram falha no tratamento. Houve um aumento da probabilidade de falha para mulheres sem união estável (2,0% em 12 meses e 44,4% em 24 meses), naquelas com maior número de gestações (21,7%, 35,1% e 52,9% aos 24 meses para 1 a 2, 3 a 4 e acima de cinco gestações, respectivamente) e aquelas que apresentaram resultado histológico de NICII/III (45,5%). Mulheres com cinco gestações ou mais (HR ajustada: 3,10 com IC 95% 1,28 – 7,51), histológico de NIC II/III na entrada do estudo (HR ajustada: 3,14 com IC 95% 1,20 – 8,19), foram fatores de risco independente para falha no tratamento e estar em união estável foi fator de proteção contra o risco de falha no tratamento (HR ajustada: 0,47 com IC 95% 0,24 – 0,89). **Conclusão:** Maior número de gestações e histologia de NIC II/III está diretamente associado ao risco de falha no tratamento de NICs, enquanto estar em união estável esteve inversamente associado ao risco de falha no tratamento em mulheres acreas.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é a segunda neoplasia mais incidente entre as mulheres, responsável por 15% dos cânceres femininos, com aproximadamente 500 mil casos novos e 230 mil mortes por ano no mundo^{1,2}.

No Brasil, o câncer de colo do útero apresenta diferentes distribuições entre as regiões brasileiras, com taxas de incidência variando entre 15/100.000 mulheres na região Sudeste e 24/100.000 na região Norte, sendo o câncer mais incidente entre as mulheres do Estado do Acre³. A taxa de mortalidade por esse câncer também é a maior na região Norte, com 13,07/100.000 mulheres, 16,95/100.000 mulheres na cidade de Rio Branco/AC, 10,32/100.000 na região Sudeste e 5,82/100.000 mulheres na região Sul⁴.

A infecção por subtipos oncogênicos do *Papilomavírus Humano* (HPV) é considerada o fator causal primário para o desenvolvimento da neoplasia invasora do colo uterino e este vírus é adquirido através de transmissão sexual^{5,6}.

A persistência da infecção por HPV, nas células cervicais, pode interferir no controle da replicação celular, induzindo alterações pré-neoplásicas e invasoras⁷. O desenvolvimento normalmente lento do câncer de colo uterino permite a identificação de lesões precursoras, denominadas lesões intraepiteliais (LIS) ou neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), através da citologia corada pelo método de Papanicolaou, constituindo a base de prevenção dessa doença⁸. Essas lesões são classificadas de acordo com a probabilidade de evolução para câncer em lesões de baixo grau (ou NIC I) ou lesões de alto grau (NIC II/NIC III)⁹.

Cerca de 60% das mulheres com NIC I vão apresentar regressão espontânea, 30% podem apresentar persistência da lesão, e menos de 10% irão evoluir para NIC III, sendo a progressão para o câncer invasor estimado em cerca de 1%^{1,6}.

Para chegar ao câncer invasor, as lesões não têm, obrigatoriamente, de passar por todos os graus de alterações. As lesões de NIC II-III são consideradas como as verdadeiras precursoras do câncer e, se não tratadas, em boa proporção dos casos, evoluirão para o carcinoma invasor do colo do útero^{1,10}.

As NICs I devem ser seguidas por citologia a cada três meses e as NICs I de repetição, assim como as NICs II e III devem ser confirmadas por colposcopia e, posteriormente, serem tratadas através da exérese da lesão por LLETZ¹¹. O estadiamento da lesão também

influenciará na efetividade de seu tratamento, de modo que as mulheres com lesões mais avançadas tendem a ter maior probabilidade de falhas no tratamento. O efetivo rastreamento, diagnóstico correto, tratamento e seguimento dessas mulheres tende a diminuir a incidência e mortalidade por câncer cervical¹².

Outros fatores como a idade, etnia, cor, herança genética, número de gestações, idade da sexarca, número de parceiros sexuais, estado civil, hábitos alimentares inadequados, uso do tabaco e álcool, inatividade física, agentes infecciosos, alimentos contaminados, obesidade e situação socioeconômica são fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer cervical. O efeito das exposições é cumulativo e, portanto, o risco de desenvolver câncer aumenta com a idade^{1,3}.

Diversos estudos têm identificado que mulheres com maior idade, lesão intraepitelial mais avançada, negras e pardas, múltíparas, com sexarca precoce e maior número de parceiros sexuais além do baixo nível socioeconômico são mais acometidas por câncer de colo uterino além de apresentarem mais falhas no tratamento^{13, 14, 15, 16,17}.

Desse modo, o estabelecimento de programa com rastreamento citológico efetivo tem se configurado em um importante recurso para o controle do câncer de colo uterino. Entretanto, tem representado um desafio para os países em desenvolvimento como o Brasil e especialmente na região Norte. Diversas são as causas apontadas que contribuem para essa situação: cobertura populacional insuficiente, qualidade da coleta do material encaminhado para o exame, acurácia no resultado colpocitológico, a não aplicação do protocolo de tratamento das lesões intraepiteliais cervicais, ou abandono e falha no tratamento das lesões¹⁸.

Sabendo que a cobertura do teste de Papanicolaou na cidade de Rio Branco/Acre é elevada na população-alvo (85,3%)¹³, torna-se de grande relevância a compreensão e identificação dos fatores passíveis de intervenção relacionados à qualidade do programa de rastreamento desta neoplasia no Brasil. Assim, este estudo objetiva determinar o perfil clínico epidemiológico das mulheres com diagnóstico citológico de lesões intraepiteliais cervicais nos anos de 2007 a 2008, tratadas no setor público de saúde acreano, e avaliar o seguimento de dois anos subsequentes a algum tratamento efetuado, levando em consideração a relação conduta-desfechos.

METODOLOGIA

Estudo de coorte retrospectiva realizado com mulheres diagnosticadas com lesões precursoras para câncer cervical, identificadas através do teste de Papanicolaou e registradas no Programa de Controle de Câncer de Colo de Útero nos anos de 2007 a 2008, na cidade de Rio Branco/Acre (PCCCU/SISCOLO). Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Acre.

Nos anos de 2007 a 2008, 48.729 mulheres foram submetidas ao exame colpocitológico para rastreamento de câncer de colo uterino no setor público da cidade de Rio Branco/Acre. A identificação das mulheres rastreadas para o câncer cervical em Rio Branco foi feita pelo Sistema de informação do câncer de colo do útero (Siscolo). De um total de 846 mulheres que apresentaram alteração citológica nos anos de 2007 a 2008, 115 (13,6%) receberam conduta expectante, 457 (54,0%) não foram tratadas conforme normas do Ministério da Saúde, 274 (32,4%) foram submetidas ao tratamento. Destas, 37 (4,4%) mulheres tinham câncer e não fizeram parte desta coorte, restando 237 mulheres com lesões precursoras para câncer cervical que foram tratadas e acompanhadas por 24 meses.

Foram consideradas sem tratamento as mulheres que apresentaram lesões de alto grau e não realizaram colposcopia imediata seguida de tratamento, assim como as lesões de baixo grau e atípicas de significado indeterminado, que não repetiram o exame preventivo, no período recomendado pelo Ministério da Saúde.

Após a seleção de todas as mulheres com alterações citopatológicas, foram identificados e selecionados os prontuários das pacientes no Centro de Controle Oncológico do Acre (Cecon) e nas Unidades Básicas de Saúde (UBS). A identificação do prontuário foi realizada através do nome, data de nascimento, nome da mãe da paciente e número do exame alterado. A extração dos dados foi realizada através de formulário padronizado, elaborado para este fim.

Foram coletadas variáveis sociodemográficas (idade, estado civil, escolaridade), epidemiológicas (tabagismo, sexarca, gestação, número de parceiros, uso de contraceptivo oral), clínicas (citologia de entrada, resultado da primeira histologia e seguimento em meses) e variáveis relacionadas à qualidade do rastreamento e tratamento (tempo de seguimento em meses, tipo de tratamento realizado e falha no tratamento).

A variável escolaridade foi classificada em analfabeta/anos de estudo; o tabagismo foi classificado como nunca fumou/ex-tabagista/tabagismo atual, e o resultado citopatológico e histológico seguiu a classificação do Sistema Bethesda, 2001 – que classifica a citologia em lesão de baixo grau (HPV, Ascus/Agus e NIC I) e alto grau (NIC II e NIC III).

Os critérios utilizados neste estudo para avaliação do rastreamento e tratamento das lesões colpocitológicas foram os preconizados pelo Ministério da Saúde, que orienta que a lesão de baixo grau deve ser reavaliada após seis meses com nova citologia e as lesões de baixo grau de repetição, assim como lesões de alto grau devem ser encaminhadas imediatamente para colposcopia em unidade de média complexidade para verificação da lesão. Todas as pacientes com alterações colpocitológicas devem ser acompanhadas por dois anos.

O tempo zero (T0) da coorte foi considerado a data de tratamento inicial da alteração citológica identificada pelo exame preventivo de Papanicolaou. O tempo de seguimento (ΔT) foi considerado o acompanhamento das mulheres desde T0 até a última citologia identificada nos 24 meses de seguimento.

Foi considerada falha qualquer alteração citológica de NIC ou atipias de células escamosas ou glandulares de significado indeterminado diagnosticadas em algum momento dentro do período de 24 meses de seguimento. Foi considerado censura todas as mulheres que não apresentaram alterações citológicas em 24 meses após o tratamento, ou que mudaram de cidade, ou que não retornaram para a unidade para a realização da citologia de seguimento. Quando a censura era devido à perda de seguimento da mulher, utilizou-se a data da última citologia.

Visando estimar a probabilidade condicional de falha aos 6, 12 e 24 meses do seguimento após a alteração na citologia de entrada, foi utilizada a estatística Kaplan Meier, usando o teste de log-rank 95% para avaliar as diferenças entre as curvas de sobrevida.

O modelo de Regressão Proporcional de Cox foi construído para avaliar fatores preditores para falha no tratamento. As variáveis independentes que mostraram significância estatística na análise univariada entraram no modelo multivariado da regressão de Cox, usando $p < 5\%$ para entrada e $p > 10\%$ como critério de exclusão no modelo. O banco de dados foi digitado no Excel 2010 e analisado no SPSS 13.0.

RESULTADOS

Dentre as 48.729 mulheres assistidas pelo programa de rastreamento do câncer cervical do setor público de saúde do município de Rio Branco/AC, nos anos de 2007 a 2008, 846 (1,74%) mulheres do setor público de saúde apresentaram alterações citológicas no exame de Papanicolaou. Destas, 237 (28,0%) mulheres apresentaram lesões precursoras para o câncer cervical e foram tratadas, constituindo a coorte estudada. A média de seguimento foi de 18 meses, sendo que 122 mulheres (51,5%) foram acompanhadas por 24 meses. Dentre as mulheres acompanhadas, um total de 52 mulheres (21,9%) apresentaram nova lesão após o tratamento.

Quanto à idade, 67,5% tinham entre 25 e 45 anos, 71,0% tinham até o Ensino Fundamental como escolaridade, 38,0% eram fumantes, 90,9% faziam uso de anticoncepcional, cerca de metade dessas mulheres não tinha companheiro (54,5%), 31,3% tiveram sexarca antes dos 14 anos e 67,6% tiveram mais que três gestações (Tabela 1). Quanto às alterações histopatológicas, 31,9% tinham HPV, 22,4%, NIC I, 45,7%, NIC II e NIC III.

Quanto à probabilidade condicional de falha pelo método de Kaplan Meier, mulheres sem união estável apresentaram a maior probabilidade de falha aos 24 meses (44,5%), quando comparadas às mulheres em união estável). Ter mais que cinco gestações mostrou aumento no risco de falha aos 24 meses (52,9%) e ter o resultado de lesão de alto grau na histopatologia de entrada também aumentou o risco de falha aos 24 meses (45,5%) (Tabela 2).

Mulheres com mais de cinco gestações apresentaram risco de falha no tratamento 3,10 vezes maior do que mulheres com menos de 5 gestações, independente da idade, estado civil e histologia de entrada. Da mesma forma, mulheres com histologia de entrada de NIC II/III também apresentaram risco aumentado para falha do tratamento, com Hazard ratio ajustada 3,14 (IC 95%: 1,20 – 8,19). Por outro lado, estar em união estável foi fator de proteção para falha no tratamento com Hazard de HR: 0,47 (IC95%: 0,24 – 0,89) independente da idade, estado civil e número de gestações. Idade da sexarca antes dos 14 anos, uso de anticoncepcional oral e as mulheres que não estudaram também apresentaram maior risco de falha, porém sem significância estatística (Tabelas 3 e 4).

Tabela 1: Características epidemiológicas e clínicas das mulheres com alterações citológicas, Rio Branco, de 2007 a 2008

VARIÁVEL	N	(%)*	IC95%
IDADE			
< 25 anos	30	(12,7)	8,4 – 16,9
25- 45 anos	160	(67,5)	61,5 – 73,5
>45 anos	47	(19,8)	14,8 – 24,9
ESTADO CIVIL			
Em união estável	103	(45,6)	39,1 – 52,1
Sem união estável	123	(54,4)	47,9 – 60,9
ESCOLARIDADE			
Não estudou	21	(14,2)	8,6 – 19,8
Até o Ensino Fundamental	84	(56,8)	46,3 – 67,3
>Ensino Fundamental	43	(29,0)	21,7 – 36,4
FUMO			
Fumante	57	(38,0)	30,2 – 45,8
Não fumante	93	(62,0)	54,2 – 69,8
SEXARCA			
< 14 anos	66	(31,3)	25,0 – 37,5
>14 anos	145	(68,7)	62,5 – 75,0
GESTAÇÃO			
1- 2 gestações	68	(32,2)	25,9 – 38,5
3 - 4 gestações	73	(34,6)	28,2 – 41,0
>5 gestações	70	(33,2)	26,8 – 39,5
USO ANTICONCEPCIONAL			
Não	06	(9,1)	2,2 – 16,0
Sim	60	(90,9)	84,0 – 97,8
HISTOLOGIA DE ENTRADA			
HPV	74	(31,9)	25,9 – 37,9
NIC I	52	(22,4)	17,0 – 27,8
NIC II e III	106	(45,7)	39,3 – 52,1
FALHA			
NIC I	18	(34,7)	21,7 - 47,5
NIC II	14	(27,0)	14,9 - 39,0
NIC III	20	(38,5)	25,2 - 51,7
Total	52	(21,9)	16,7 - 27,2
SEGUIMENTO			
6 meses	38	(16,0)	11,4 - 20,7
6 - 12 meses	22	(9,3)	5,6 - 13,0
12 - 24 meses	177	(74,7)	69,1 - 80,2

*Total pode variar conforme os valores de *missing*.

Tabela 2: Probabilidade condicional de falha no tratamento entre as mulheres tratadas para NIC, Rio Branco, AC, Brasil (Método de Kaplan Meier)

VARIÁVEL	6 meses	% Falha 12 meses	24 meses	Log-rank 95%
IDADE				
25 anos	-	-	42,0	
25- 45 anos	0,7	1,5	31,0	0,149
>45 anos	-	-	55,5	
ESTADO CIVIL				
Em união estável	-	-	25,9	
Sem união estável	1,0	2,0	44,4	0,025
ESCOLARIDADE				
Não estudou	5,0	-	59,3	
Até o Ensino Fundamental	-	-	35,4	0,348
>Ensino Fundamental	-	-	40,8	
FUMO				
Fumante	2,1	-	28,8	0,285
Não fumante	-	1,4	38,8	
SEXARCA				
< 14 anos	-	4,0	43,5	0,085
>14 anos	-	-	30,7	
GESTAÇÃO				
1 - 2 gestações	-	-	21,7	
3 - 4 gestações	-	-	35,1	0,005
> 5 gestações	1,8	5,6	52,9	
USO ANTICONCEPCIONAL				
Não	-	-	-	
Sim	-	1,9	38,8	0,248
HISTOLOGIA ENTRADA				
HPV	-	-	22,1	
NIC I	-	-	35,7	0,030
NIC II e NIC III	1,1	3,2	45,5	

Tabela 3: Hazard ratio (HR) bruta para falha no tratamento entre mulheres tratadas com NIC, Rio Branco/AC, Brasil

VARIÁVEL	HR Bruta IC 95%	p-valor
GESTAÇÃO		
1 a 2 gestações	1	
3 a 4 gestações	1,71 (0,75 – 3,02)	0,01
>5 gestações	2,85 (1,35 – 6,03)	
ESTADO CIVIL		
Sem união estável	1	
Em união estável	0,55 (0,30 – 1,00)	0,04
HISTOLOGIA ENTRADA		
HPV	1	
NIC I	1,50 (0,59 – 3,81)	0,06
NIC II e NIC III	2,31 (1,07 – 5,02)	
FUMO		
Não Fumante	1	
Fumante	0,696 (0,33 – 1,46)	0,33
SEXARCA		
< 14 anos	1	
>14 anos	0,63 (0,34 – 1,14)	0,12
IDADE		
(Anos)	1,01 (0,99 – 1,04)	0,09
USO ANTICONCEPCIONAL		
Não	1	
Sim	22,43 (0,4 – 38,8)	0,28
ESCOLARIDADE		
Não estudou	1	
Até Ensino Fundamental	0,61 (0,27 – 1,34)	0,46
> Ensino Fundamental	0,69 (0,28 – 1,67)	

Tabela 4: Hazard ratio (HR) ajustada para falha no tratamento entre mulheres tratadas com NIC, Rio Branco/AC, Brasil

VARIÁVEL	*HR Ajustada IC 95%	p-valor
GESTAÇÃO		
1 a 2 gestações	1	
3 a 4 gestações	1,77 (0,73 – 4,20)	0,21
>5 gestações	3,10 (1,28 – 7,51)	0,01
ESTADO CIVIL		
Sem união estável	1	
Em união estável	0,47 (0,24 – 0,89)	0,02
HISTOLOGIA ENTRADA		
HPV	1	
NIC I	1,87 (0,60 – 5,78)	0,27
NIC II e NIC III	3,14 (1,20 – 8,19)	0,01

*Ajustado pelo estado civil, histologia de entrada e idade.

DISCUSSÃO

O risco de falha no tratamento das lesões precursoras e os fatores de risco a ela associados, são critérios a serem observados quando se trata da avaliação da eficácia dos programas de prevenção e controle do câncer uterino. No presente estudo foi observada que a frequência de falha foi de 21,9%. Esses achados corroboram com diversos artigos que encontraram de 5 a 35% de recorrência, porém menor que o encontrado no Rio de Janeiro (31,7%)^{14, 19, 20, 21}.

O número de gestações foi um dos fatores de maior probabilidade e risco de falha, sendo que aos 24 meses, a probabilidade de falha foi de 52,9% para mulheres que tiveram acima de cinco gestações, comparadas àquelas com nenhuma ou uma gestação. A literatura tem mostrado quanto maior número de gestações maior a frequência de alteração na junção escamocolumnar. O maior número de gestações provavelmente relaciona-se ao baixo nível socioeconômico, à sexarca precoce e ao maior número de parceiros sexuais²². Este fator de risco é significativo, sendo um fator controlável e podendo ser discutido e trabalhado dentro do programa de câncer de colo de útero.

As mulheres que tiveram sexarca precoce (antes dos 14 anos) apresentaram maior probabilidade de falha aos 24 meses (43,5%), comparadas às mulheres com sexarca após esta idade. Nossos achados estão em consonância com estudo desenvolvido nos Estados Unidos que relataram que o início da vida sexual precoce (antes dos 16 anos) foi um fator de risco para câncer cervical porque, provavelmente as mulheres com sexarca precoce teriam maior oportunidade de multiplicidade de parceiros e consequentemente múltiplas infecções pelo HPV. Outra explicação seria o fato da junção escamocolunar também ser mais vulnerável à infecção pelo HPV nessa idade, quando a imunidade ainda não está inteiramente desenvolvida²³.

Mulheres que apresentaram alterações histológicas equivalentes a NIC II e NIC III, apresentaram maior probabilidade de falha aos 24 meses (45,5%) com significância estatística. Na análise multivariada, foi observado um risco de falha estatisticamente significativo para as mulheres com NIC II/III, HRaj: 3,14; IC: 1,20 – 8,19, independente da idade, estado civil e número de gestações. Isto pode ser explicado pelo fato de que em mulheres com NIC II e NIC III, dois terços a todo epitélio está alterado, o que torna a efetividade da exérese da lesão mais vulnerável à falha.

Em um estudo desenvolvido numa coorte hospitalar do Rio de Janeiro, Silva e colaboradoras¹⁴ também identificaram que mulheres que apresentavam NIC II e NIC III no diagnóstico histológico, mostraram uma probabilidade de falha de 28%, comparadas às mulheres com NICI/Metaplasia. Além disso, foi encontrado um risco maior de falha em com mais de 50 anos, aquelas que consomem tabaco por mais de 10 anos e as que tiveram mais de quatro parceiros sexuais.

Com relação ao *status* marital, as mulheres que não estavam em união estável apresentaram probabilidade proporcional de falha 44,4% aos 24 meses, enquanto as mulheres que estavam em união estável apresentaram uma probabilidade de 25,9% no mesmo período. A diferença entre as curvas foram estatisticamente significativas. Na análise multivariada, foi observado que o risco de falha (HR) para as mulheres em união estável foi de 0,47 (IC 95%: 0,24 – 0,89), sugerindo que estar em uma união estável seja protetor para falha no tratamento.

A literatura tem mostrado que ter um companheiro único poderia significar que a mulher se expõe menos a fatores como o HPV²².

CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo revelou a importância em garantir o seguimento adequado às mulheres acreas diagnosticadas com lesões precursoras do câncer cervical, principalmente àquelas que são multíparas, não estão em união estável e que apresentam resultado de NIC II/III no resultado histológico de entrada, independente da idade.

Por outro lado, esses achados reforçam a importância da introdução de uma intervenção socioeducativa quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de colo do útero para as mulheres acreas, com realização de palestras e outras ações educativas sobre a influência do número de gestações, idade da sexarca, presença de companheiro sexual único, tabagismo, realização do exame preventivo entre outros.

REFERÊNCIAS:

1. Ferley J., Shin H.R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, Dec. 15; 127 (12).
2. Jemal A, Bray F, Center M.M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin*, 2011. Mar-Apr; 61(2): 69-90.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2011, 118 p.
4. Brasil. Datasus. Informações de saúde. Morbidade hospitalar por residência: taxa de mortalidade por câncer de colo do útero, 2011. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nrac.def>. Acesso em 02 de março de 2012.
5. Ferenczy A, Franco EL, Ratnam, S. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biom Prevention*, 2002; 945-51.
6. Schlecht, NF, Platt RW, Duarte-Franco E et al. Human Papillomavirus Infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95 (17): 1336-1343.
7. Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 14–19.
8. IARC (International Agency for Research on Cancer). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Lyon: IARC, 2005.
9. Solomom, D, Davey DD, Kurman RJ. The 2001 Bethesda System terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 2002; 287: 2114-9.
10. Poynor EA, Barakat RR, Hoskins WJ. Management and follow-up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 158-64.
11. Andrade JM, Yamaguchi NH, Oliveira AB, Perdicaris M, Pereira ST, Petitto JV et al. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do carcinoma de colo do útero. Projeto Diretrizes; maio 2001. Acessado em 10/09/2011. Disponível em <http://ncd.bvsalud.org/lildbi/docsonline/2/5/052-Brazil-Cacu-Prof.pdf>
12. Dias MBK, Tomazelli JG, Assis M. Rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil: análise de dados do Siscolo no período de 2002 a 2006. *Rev Epidemiol Serv Saude*, Brasília, jul-set 2010; 19 (3): 293-306.

13. Oliveira MFS. Câncer de mama e de colo de útero: inquérito de rastreamento em Rio Branco-Acre 2009. Dissertação de mestrado do Programa de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre, 2009.
14. Silva IFS, Koifman R, Mattos IE. Epidemiological Characteristics Related to Treatment Failure of Preinvasive Cervical Intraepithelial Neoplasia Among Brazilian Women. *International Journal of Gynecological Cancer* 2009; 19 (8): 1427-1431.
15. Leal EAS, Leal Júnior OS, Guimarães MH et al. Lesões precursoras do câncer do colo do útero em mulheres adolescentes e adultas jovens do município de Rio Branco – Acre. *RBGO* 2003; 25 (2): 81-86.
16. Pioli ER, Oliveira NM, Rezende AG. Caracterização da demanda de pacientes com carcinoma de colo uterino no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 1984-1988. *Cad. Saúde Públ., Rio de Janeiro*, 1993; 9(4): 421-427.
17. Guarisi R, Hardy E, Derchain SFM 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* 2004; 50(1): 7-15.
18. Zeferino LC. O desafio de reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30 (5) 213-5.
19. Mitchell MF et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 737-744.
20. Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 34-38.
21. Paraskevaidis E et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 828 – 831.
22. Lima CA, Palmeira JAV, Cipolotti R. Fatores associados ao câncer do colo uterino em Propriá, Sergipe, Brasil. *Rio de Janeiro: Cad. Saúde Pública* 2006; 22(10): 2151-2156.
23. Hunter RD. Carcinoma of the cervix. In *Oxford Textbook of Oncology*, Peckham M, Pinedo HM and Veronesi U. (eds). Oxford University Press: Oxford 1995, 1324-1348.

COLABORADORES

P. R. Prado, R. J. Koifman e I. F. Silva participaram da concepção, redação, revisão e aprovação final do estudo.

AGRADECIMENTOS

A realização desta investigação foi parcialmente apoiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) através da Associação Temporária estabelecida entre a Universidade Federal do Acre (Mestrado em Saúde Coletiva) e a Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente). I. F. Silva e R. J. Koifman desenvolvem atividades de pesquisa apoiadas pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro.

Considerações Finais

10 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o Sistema Nacional do Câncer tenha sido criado em 1950 com a introdução do exame preventivo do câncer de colo uterino (Papanicolaou), o Brasil ainda se depara com altas taxas de incidência e mortalidade por câncer de colo do útero, sendo a segunda causa de mortalidade entre as mulheres brasileiras e a primeira entre as mulheres da região Norte, especialmente no Estado do Acre.

Através desta pesquisa foi possível identificar vários fatores que estão contribuindo para esta elevada incidência e mortalidade por câncer de colo do útero na cidade de Rio Branco, Acre. O primeiro são os fatores de risco presentes nas mulheres: baixa escolaridade, cor parda e negra, sexarca precoce, sem união estável, múltíparas e tabagistas. Estes fatores de risco mostram a vulnerabilidade da mulher para o acesso aos serviços de saúde e também para o conhecimento sobre a prevenção do câncer uterino. Este perfil encontrado é comum em vários artigos nacionais e internacionais. Medidas governamentais, sociais e educativas devem ser dirigidas para as mulheres socialmente vulneráveis e que estejam expostas aos fatores de risco estabelecidos para câncer cervical.

O segundo fator fundamental encontrado nesta pesquisa que contribui para as altas taxas de incidência e mortalidade é a qualidade do diagnóstico citológico: 45,7% das atipias de significado indeterminado eram lesões de alto grau ou câncer no exame histológico, além da concordância entre observadores na leitura das lâminas serem baixa, ou seja, a leitura da lâmina que um patologista faz é diferente do segundo patologista (concordância simples: 55,3% e kappa: 0,37), principalmente entre as atipias. É necessário treinamento para os funcionários na coleta, fixação, coloração e leitura das lâminas, assim como um controle interno de qualidade laboratorial. É necessário padronizar a leitura diagnóstica.

O terceiro achado relevante foi que 54,0% das mulheres não receberam tratamento após o diagnóstico citológico alterado e, dentre as mulheres não tratadas, 58,4% eram de atipias. Isto sugere que muitas mulheres com lesões de alto grau e câncer estão sem tratamento e sequer repetem a citologia após seis meses como é recomendado. O presente estudo também demonstrou que 21,9% das mulheres apresentam falha após o tratamento (recidiva ou permanência da lesão após o tratamento), e apenas 51,5% das mulheres são acompanhadas por 24 meses após o tratamento. A coorte também demonstrou que mulheres com mais de

cinco gestações e com lesões de alto grau apresentam elevado de risco para falha de tratamento. Por outro lado, a união estável apresentou-se como fator de proteção para falha no tratamento (HRaj: 0,47). É necessário fornecer acesso ao tratamento e efetivamente tratar todas as mulheres com alterações citológicas, convocá-las ativamente e possibilitar a adesão ao seguimento durante os 24 meses após o início do tratamento.

Portanto, este perfil vulnerável das mulheres com fatores de risco conhecidos para câncer de colo do útero, somados ao diagnóstico incorreto, além da falta de tratamento para grande parte das mulheres com alterações, podem dar uma pista a respeito das razões que levariam ao aumento das taxas de incidência e mortalidade por câncer cervical na cidade de Rio Branco, AC. Isto reforça a necessidade de expandir os esforços do programa de controle do câncer cervical, dando enfoque não apenas à alta cobertura do exame preventivo, mas também à qualidade e eficiência do diagnóstico, além de tratamento e seguimento eficaz das mulheres com lesões precursoras e câncer.

Desta forma, verifica-se que na cidade de Rio Branco (AC) é de fundamental importância uma intervenção através de ações educativas em mulheres com perfil socialmente vulnerável, além de um investimento significativo em treinamento para os profissionais responsáveis pela coleta do exame preventivo, assim como para aqueles responsáveis pela leitura diagnóstica das lâminas. Outra área que necessita de maior atenção é a promoção de um seguimento ativo das mulheres com alterações citológicas, submetidas ao tratamento conservador.

Desta forma, espera-se que sejam implementadas as melhorias no diagnóstico e tratamento das lesões precursoras nas mulheres acreas com vistas à diminuição das taxas de incidência e mortalidade por câncer de colo de útero.

Referências

11 – REFERÊNCIAS (DISSERTAÇÃO)

ALVES, Christiane Maria Meurer; GUERRA, Maximiliano Ribeiro; BASTOS, Ronaldo Rocha. Tendência de mortalidade por câncer de colo de útero para o Estado de Minas Gerais, Brasil, 1980-2005. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 8, p.1693-700, Aug. 2009. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000800005&lng=en&nrm=iso

AMARAL, Rita Goreti; SANTOS, Silvia Helena Rabelo; CATHARINO, Jamira Machado Ramos *et al.* Revisão rápida dos esfregaços cervicais como método de garantia interna da qualidade. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 2, p. 151-155, 2003.

AMORIM, V.M. Factors associated with women's failure to submit to Pap smears: a population-based study in Campinas, São Paulo, Brazil. **Cad Saude Publica, Rio de Janeiro**, v. 22, n. 11, p. 2329-38, 2006.

ARBYN, M; VAN, Nieuwehuysen A; BOGERS J *et al.* Cytological screening for cervical cancer in the province of Limburg. **Eur J Cancer Prev**, Belgium, v. 20, n. 1, p. 18-24, 2011.

ASHING-GIWA KT, GONZALES, P; LIM, JW *et al.* Diagnostic and therapeutic delays among a multiethnic sample of breast and cervical cancer survivors. **Cancer**, v. 116, n. 13, p. 3195-204. July. 2010.

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina (Org.). **Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma do Colo do Útero: Projeto Diretrizes**. 18 p. 2001.

BASU, P; NESSA, A; MAJID, M. *et al.* Evaluation of the National Cervical Cancer Screening Programme of Bangladesh and the formulation of quality assurance guidelines. **J Fam Plann Reprod Health Care**, v. 36, n. 3, p. 131-134, 2010.

BENEDET, J.L; BENDER, H; JONES, H *et al.* FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 70, p. 209-62, 2000.

BERRINO, F; GATTA, G; D ALTO, M. *et al.* Efficacy of screening in preventing invasive cervical cancer: a case-control study in Milan, Italy. **IARC Sci Publ**, v.76, p. 111-123, 1986.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Falando sobre câncer do colo do útero e mama**. Rio de Janeiro: INCA; 2002a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Viva Mulher. Câncer do colo do útero: informações técnico gerenciais e ações desenvolvidas**. Rio de Janeiro: INCA; 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde**. 2. ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2006: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília, 2007. 297 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Ações de Enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3º ed. Rev. Atual. Ampl. Rio de Janeiro: INCA, p. 628, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

BREWER, N; PEARCE, N; JEFFREYS, M. et al. Demographic differences in stage at diagnosis and cervical cancer survival in New Zealand, 1994-2005. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 18, n. 7, p. 955-63, Jul. 2009.

BETHUNE, G.R; LEWIS, H.J. Let's talk about smear tests: social marketing for the National Cervical Screening Programme. **Public Health**, v. 123, p.17-22, Sep. 2009.

BURCHELL, AN; TELLIER PP; HANLEY, J. et al. Human Papillomavirus Infections Among Couples in New Sexual Relationships. **Epidemiology**, v. 21, n.1, p. 31-37, Jan. 2010.

COGLIANO, V.; BAAN, R.; STRAIF, K.; GROSSE, Y.; SECRETAN, B. E.L.; GHISSASSI, F. WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. **Lancet Oncol**, v. 6, n. 4, p. 204, 2005.

DALEY, E; ALIO, A; ANSTEY, EH et al. Examining Barriers to Cervical Cancer Screening and Treatment in Florida through a Socio-Ecological Lens. **J Community Health**, v. 36, n. 1, p. 121-21, Feb. 2011.

DALMON, C; GUILLOT, E; RODRIGUES, A. et al. Access to preventative care, screening and treatment of women in vulnerable socio-economic groups presenting with cervical cancer. **Bull Cancer**, v. 96, n. 10, p. 961-9, Oct. 2009.

DONNELLY, T.T., MCKELLIN, W; HISLOP, G; LONG, B. Socioeconomic influences on Vietnamese-Canadian women's breast and cervical cancer prevention practices: a social determinant's perspective. **Soc Work Public Health**, v. 24, n. 5, p. 454-76, Sep-Oct. 2009.

DUAVY, Maria Lucélia; BATISTA, Fátima Lúcia Ramos; JORGE, Maria Saete Bessa; SANTOS, João Bosco Feitosa dos Santos. A percepção da mulher sobre o exame preventivo do câncer cérvico uterino: estudo de caso. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 3, p. 733-742, 2007.

FEITOSA, Tereza Maria Piccinini; ALMEIDA, Rosimary Terezinha de. Perfil de produção do exame citopatológico para controle do câncer do colo do útero em Minas Gerais, Brasil, em 2002. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 4, Apr. 2007 .
Available from: www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000400018&lng=en&nrm=iso.

FERENCZY, A.; FRANCO, E.L. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. **Lancet Oncol**, v. 3, p. 11-6, 2002.

FERLEY, J.; SHIN, H.R; BRAY, F.; FORMAN, D.; MATHERS, C.; PARKIN, D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **Int J Cancer**, v. 127, n. 12, 2010.

FRANCO, Rosana; AMARAL, Rita Goreti; MONTEMOR, Eliana Borin Lopes et al. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 8, p. 479-85, Aug. 2006 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032006000800007&lng=en&nrm=iso>.

FREITAS, Sandra L. Felix de; ARANTES, Sandra Lúcia; BARROS, Sonia Maria Oliveira de. Atuação da enfermeira obstetra na Comunidade Anhanguera, Campo Grande (MS), na prevenção do câncer cérvico-uterino. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 6, n.

2, p. 57-62, Apr. 1998 . Available from
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11691998000200009&lng=en&nrm=iso>

FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO (FOSP). **Condutas clínicas frente aos resultados do exame de Papanicolaou**. 2º ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 2006.

GALLAGHER F, GALLAGHER J. A closer look at cervical smear uptake and results pre- and post- introduction of the national screening programme. **Ir Med J.**, v. 103, n. 7, p. 199-200, 2010 Jul-Aug.

GRAM, Inger T.; AUSTIN, Harland; STALSBERG, Helge. Cigarette smoking and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia, grade III, and cancer of the cervix uterin. **Am. J. Epidemiol.**, v. 135, p. 341-6,1992.

GUARISI, Renata; HARDY, Ellen; DERCHAIN, Sophie Françoise Mauricette et al. Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento das Lesões Precursoras e do Câncer Invasor de Colo Uterino no Município de Franco da Rocha, SP. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 50, n. 1, p. 7-15, 2004.

HESSEL, L. Introduction of vaccination against human papillomavirus in developing countries: update and perspectives. **Med Trop (Mars)** , v. 69, n. 4, p. 323-6, Aug. 2009.

HUNTER, R.D.Carcinoma of the cervix. In Oxford Textbook of Oncology, Peckham M, Pinedo HM and Veronesi U. (eds), pp. 1324-1348. **Oxford University Press**: Oxford. 1995.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Controle do câncer de mama e de colo de útero**. Fórum saúde da mulher no século XXI: avanços e desafios. Divisão de apoio à rede de atenção oncológica (Apres.). 2010.

IARC (Institute Agency for Research on Cancer). Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Cervix cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume X. Lyon: IARC Press; 2005.

JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M.M; FERLAY, J.; WARD, E.; FORMAN, D. Global Cancer Statistics. **Cancer J Clin**, v. 61, n. 2, p. 69 - 90, Mar-Apr 2011.

KHAN, M.J; PARTRIDGE, EE, SCHIFFMAN, M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. **Cancer** , v. 104, n. 1, p. 61-70, 2005 Jul.

KONNO, Ryo; JAI-RIM, Shin; KIM, Young-Tak et al. Prevention of Cervical Cancer in the Asia Pacific Region: Progress and Challenges on HPV Vaccination and Screening. **Vaccine**. v. 26, Supplement 12, 19 August 2008.

Kostova, P; Zlatkov, V. Is cervical cancer screening necessary or the "Paradox" example of Bulgaria. **J BUON** , v. 15, n. 3, p. 556-60, 2010 Jul-Sep.

LEAL, Elaine Azevedo Soares; LEAL JÚNIOR, Oswaldo de Sousa; GUIMARÃES, Maria Helena et al . Lesões precursoras do câncer de colo em mulheres adolescentes e adultas jovens do município de Rio Branco - Acre. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, mar. 2003 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032003000200002&lng=pt&nrm=iso>.

LEAL, Maria do Carmo; GAMA, Silvana Granado Nogueira da; FRIAS, Paulo et al. Healthy lifestyles and access to periodic health exams among Brazilian women. **Cad Saúde Pública**. v. 21, p. 78-88, 2005.

LEWIS, MJ. **Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe**. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2004.

LONGATTO FILHO, Ademar; ALMEIDA, Dina Carla Barbosa; ADURA, Peki Johanna, MARZOLA, Valéria de Oliveira; CAVALIERE, Maria José. Influência da qualidade do esfregaço cérvico-vaginal na detecção de lesões intra-epiteliais cervicais. **Folha Méd.** v. 121, n. 2, p. 79-83, abr-jun. 2002.

MANRIQUE, Edna Joana Cláudio; AMARAL, Rita Goreti; SOUZA, Nadja Lindany Alves et al. Revisão rápida de 100%: um método eficiente na detecção de falso-negativo em citopatologia cervical. **RBAC** ,v. 39, n. 2, p. 99-101, 2007.

MARTINS, Luís Felipe Leite; THULER, Luiz Claudio Santos; VALENTE, Joaquim Gonçalves. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 8, , p. 485-92, Aug. 2005. Available from

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032005000800009&lng=en&nrm=iso>.

MARTINS, Luís Felipe Leite; VALENTE, Joaquim Gonçalves; THULER, Luiz Claudio Santos. Factors related to inadequate cervical cancer screening in two Brazilian state capitals. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 2, abr. 2009 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000200013&lng=pt&nrm=iso>.

MEDEIROS, Valéria Cristina Ribeiro Dantas; MEDEIROS, Ralfo Cavalcante; MORAES, Luciano Melo et al. Câncer de Colo de Útero: Análise Epidemiológica e Citopatológica no Estado do Rio Grande do Norte. **RBAC**, v. 37, n. 4, p. 227-231, 2005.

MONK, A; PUSHKIN, SF; NELSON, AL et al. Conservative management of options for patients with dysplasia involving endocervical margins of cervical cone biopsy specimens. **Am J Obstet Gynecol** , v. 174, n. 6, p. 1695-99, 1996.

MOSS, E.L; PEARMAN P; ASKEW S et al. Implementing the national invasive cervical cancer audit: a local perspective. **BJOG**, v. 117, n. 11, p. 1411-16, 2010.

MUÑOZ, N.; CASTELLSAGUÉ, X.; DE GONZÁLEZ, A.B.; GISSMANN, L. HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, Suppl 24, v.3, p. 1-10, 2006.

NAKASHIMA, Juliano de Pádua; KOIFMAN, Sérgio; KOIFMAN, Rosalina Jorge. Tendência da mortalidade por neoplasias malignas selecionadas em Rio Branco, Acre, Brasil, 1980-2006. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 6, June 2011. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000600013&lng=en&nrm=iso>

OLIVEIRA, Ledy H.S.; ROSALL, Maria L.G.; PEREIRA, Claudia R.N. et al . Human papillomavirus status and cervical abnormalities in women from public and private health care in Rio de Janeiro State, Brazil. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 48, n. 5, Oct. 2006. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652006000500008&lng=en&nrm=iso>

OLIVEIRA, Maria Fernanda de Sousa. **Câncer de mama e de colo de útero: inquérito de rastreamento em Rio Branco-Acre**. 2009. 103 f. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco/AC.

PARAZZINI, Fabio; VECCHIA, Carlo La; NEGRI, Eva et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. **B.M.J**, v. 315, p. 85-88, 1997.

PINOTTI, J.A; TOJAL, ML, NISIDA, AC et a. Comprehensive health care for women in a public hospital in São Paulo, Brazil. **Reprod Health Matters**, v. 9, n. 18, p. 69-78, nov. 2001.

PINTO, A.P.; TÚLIO, S.; CRUZ, O.R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. **Rev Assoc Méd Bras**, v. 48, n. 1, p. 73-8, 2002.

POTÉN, J., ADAMI, HO; BERGSTRÖM, R. et al. Strategies for global control of cervical cancer. **Int. J. Cancer**, v. 60, n. 1, p. 1 – 26, Jan 1995.

POYNOR, E.A; BARAKAT, R.R; HOSKINS, W.J. Management and follow-up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. **Gynecol Oncol** ,v. 57, p. 158-64, 1995.

REDANIEL, MT; LAUDICO, A; MIRASOL-LUMAGUE MR et al. Ethnicity and health care in cervical cancer survival: comparisons between a Filipino resident population, Filipino-Americans, and Caucasians. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 18, n. 8, p. 2228-34, Aug. 2009.

ROBB, K; WARDLE J; STUBBINGS, S. et al. Ethnic disparities in knowledge of cancer screening programmes in the UK. **J Med Screen**, v. 17, n. 3, p. 125-31, 2010.

SANJOSÉ, S.; SANTAMARIO, A. M.; RUIZ, P.A.; ARISTIZABAL, N.; GUERRERO, E.; CASTELLSAGUÉ, X.; BOSCH, F.X. 1992. HPV types in women with normal cervical cytology. In: The epidemiology of cervical câncer and human papillomavirus (Muñoz, N.; Bosch, F.X.; Shah, K.V.; Meheus, A.). **IARC**, 1992 Paris: Lyon.

SANTOS, Marília Leonardo; MORENO, Miriam Soriano; PEREIRA, Valdina Marins. Exame de Papanicolaou: Qualidade do Esfregaço realizado por alunos de Enfermagem. **Rev. Bras. Cancerol**, v. 55, n. 1, p. 19-25, 2009.

SCHIFFMAN, M. H. et al. Cervical cancer. In: SCHOTTENFELD, D. D.; FRAUMENI Jr., J. F. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2ª ed. **Oxford University Press**, New York: Oxford. 1993.

SCHILLER, John T; XAVIER, Castellsagué; VILLA, Luisa L. et al. An Update of Prophylactic Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine Clinical Trial Results. **Vaccine**, v. 19, n. 26, suppl. 10, August 2008.

SILVA, I. F. **Neoplasia Intra-epitelial Cervical: características epidemiológicas e evolutivas de uma coorte de mulheres referidas a um pólo de patologia cervical do Rio de Janeiro**. 2003. Dissertação (mestrado). Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro.

SILVA, Ilce Ferreira da Silva; KOIFMAN, Rosalina; MATTOS, Inês E. Epidemiological Characteristics Related to Treatment Failure of Preinvasive Cervical Intraepithelial Neoplasia Among Brazilian Women. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 19, Issue 8, p. 1427-1431, 2009.

SKOPLJANAC-MACINA, Lada; MAHOVLIC', Vesna; OVANIN-RAKIC', Ana et al. Cervix cancer screening in Croatia within the European Cervical Cancer Prevention Week. **Coll Antropol**, v 34, n. 2, p. 613-17, Jun. 2010.

SRIPRASERT, Intira; CHUMNAN, Kietpeerakool; CHEEWAKRIANGKRAI, Chalong et al. Treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions in an area of Thailand with a high incidence of cervical cancer. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 111, p. 253-255, Sep. 2010.

SOLOMON, D; NAYAR, R. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas. 2.ed. Rio de Janeiro: **Revinter**, 2005. 192 p.

SYRJÄNEN, K; DI BONITO L; GONÇALVES, L. et al. Cervical cancer screening in Mediterranean countries: implications for the future. **Cytopathology**, v. 21, n. 6, p. 359-67, Aug. 2010.

TABORDA, Wladimir Correa; FERREIRA, Selma Carneiro; RODRIGUES, Douglas et al. Rastreamento do câncer de colo uterino em índias do Parque Indígena do Xingu, Brasil Central. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**. v. 7, n. 2, 2000.

TAVARES, S B; SOUSA NL, MANRIQUE EJ. et. al. Rapid pre-screening of cervical smears as a method of internal quality control in a cervical screening programme. **Cytopathology**, v. 19, n. 4, p. 254-219, 2008.

THULER, L.C.S. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Rev. Bras. Cancerol**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 4, p. 227-238, abr. 2003.

THULER, LCS, MENDONÇA GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 11, p. 656-660, nov. 2005.

THULER, L. C. S. Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**. Rio de Janeiro, v. 30, n. 5, May 2008.

TSU, V. D. Overcoming barriers and ensuring access to HPV vaccines in low-income countries. **Am J Law Med**, v. 35, n. 2-3, p. 401-413, 2009.

YIP, Y.C; NGAI KL; VONG HT et al. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection in Macao. **J Med Virol**, v. 82, n. 10, p. 1724-29, Oct 2010.

WIDEROFF, L; SCHIFFMAN, M; HADERER P. et al. Seroreactivity to Human Papillomavirus type 16, 18, 31 and 45 virus-like Particle in a Case-Control Study of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. **Journal of Infectious Disease**. v.180, p. 1424 – 1428. 1999.

WINKELSTEIN JR., W. Smoking and cervical cancer current status: a review. **Am. J. Epidemiol**. v. 131, p. 945-75, 1990.

WIESNER, C; CENDALES, R; MURILLO R. et al. Following-up females having an abnormal Pap smear in Colombia. **Rev Salud Publica (Bogota)**. v. 12, n. 1, p. 1-13, Feb 2010.

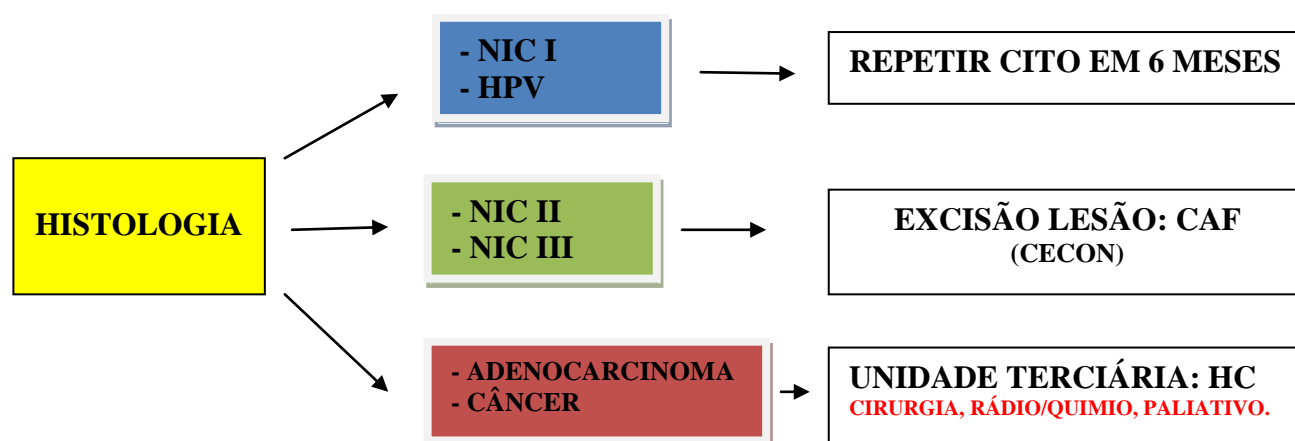
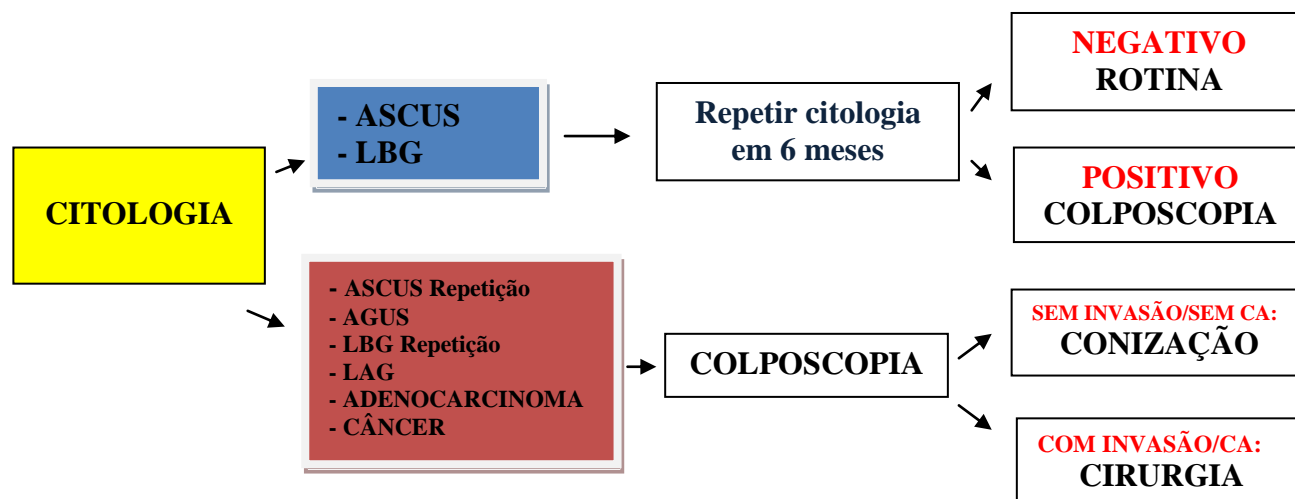
WOLSCHICK, Núbia Margani; CONSOLARO, Marcia Edilaine Lopes; SUZUKI, Linda Emiko et al. Câncer do colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. **Rev. Bras. An. Clín**, v. 39, n. 2, p. 123-129, 2007.

ZEFERINO, Luiz Carlos. O desafio de reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 5, May 2008 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008000500001&lng=en&nrm=iso>

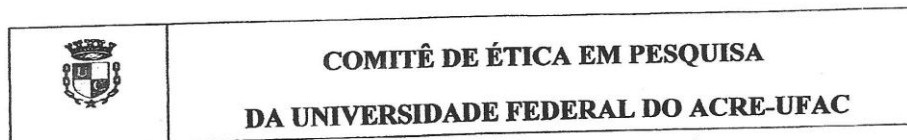
Anexos e apêndices

12 – APÊNDICES E ANEXOS

**ANEXO I - FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO/CONDUTA DO PROGRAMA
VIVA MULHER (PNCCCU)**



Fonte: BRASIL, 2006.

ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO**

O Projeto de Pesquisa: “Avaliação do rastreamento e tratamento das lesões precursoras do câncer cervical em mulheres do município de Rio Branco, Acre” protocolado sob o nº 23107.016700/2010-11 da Pesquisadora **Patrícia Rezende do Prado**, após submetido a este Comitê na reunião do dia 18/11/2010 foi categorizado como **APROVADO PARA INÍCIO DA PESQUISA DE CAMPO**, considerando que está de acordo com as exigências constantes na Resolução 196/96 do MS/CONEP. Concluída a pesquisa, o pesquisador deverá trazer ao CEP/UFAC relatórios trimestrais e final, a fim de receber a aprovação final da pesquisa para posterior publicação.

Rio Branco-Acre, 22 de novembro de 2010.


Coordenador do CEP-UFAC

APÊNDICE I - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – Artigos 1 e 3**Pesquisadora Responsável:** Patrícia Rezende do Prado**Unidade de Coleta:** _____**Laboratório:** _____**Data de alteração cervical:** ____/____/____**1 – Identificação:****1.1 Nome:** _____**1.2 Nome da mãe:** _____**1.3 Registro:** _____**1.4 Data de Nascimento:** ____/____/____**1.5 Endereço** _____**1.6 Bairro:** _____**1.7 Cidade:** _____**1.8 Naturalidade:** _____**1.9 Nacionalidade:** _____**Tel. Contato:** _____**2 – Dados sociodemográficos:****2.1 Estado Civil:** () Solteira () Casada () Viúva () Tem companheiro**2.2 Cor:** () Branca () Negra () Parda () Amarela (oriental)**2.3 Profissão:** _____**2.4 Escolaridade:** () Não estudou () E. Médio completo

() E. Fundamental incompleto () E. Superior incompleto

() E. Fundamental completo () E. Superior completo

() E. Médio incompleto

E. = Ensino

3 – História sexual e reprodutiva:

3.1.1 Menarca: ____ anos 3.1.2 DUM:____ 3.1.3 Menopausa:____ anos

3.1.4 Gesta: ____ 3.1.5 Parto:____ 3.1.6 Aborto: _____

3.1.7 Início da vida sexual: ____ anos

3.1.8 Data do primeiro Papanicolau: _____

3.1.9 N° de parceiros: _____

3.2 – DST

				Tratou?	
	Sim	Não	Quantas vezes	Sim	Não
Gonorreia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sífilis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herpes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Condiloma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	-

3.3 – Outras patologias:

Patologias	Sim	Não	Data diagnóstico	Tempo em meses
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ /	_____
Hipertensão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ /	_____
Obesidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ /	_____
Lupus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ /	_____
Tabagismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ /	_____

3.4 – Uso de contraceptivo? Sim Não

Qual?	Tempo de Uso (em anos)
<input type="checkbox"/> DIU	_____
<input type="checkbox"/> Diafragma	_____
<input type="checkbox"/> Pílula	_____ Qual? _____
<input type="checkbox"/> Códon	_____
<input type="checkbox"/> Outros	_____ Especificar: _____

4 – História ginecológica:

4.1 – Último preventivo: / / **Resultado:** _____

4.2 – Cauterizações anteriores: Sim Não **quantas?** _____ **Há quanto tempo?** _____

4.3 – Tratamentos anteriores: Sim Não **quais?** _____ **Há quanto tempo?** _____

5 – Conduta atual:**5.1 - Encaminhada como:**

NIC I NIC II NIC III CA invasor ASCUS/AGUS

5.1.A - Citologia 5.1.A 1 – **Data citologia entrada:** / /

5.1.A 2 - Amostra: Satisfatória

Insatisfatória

Satisfatória, mas limitada por _____

5.1.B - Colposcopia **Data:** / /

5.1.B1 – Resultado:

Negativa

Insatisfatória sem lesão

Insatisfatória com lesão

Positiva

Colo não localizado

5.1.C – CAF/Biópsia Sim Não **Data:** / /

5.1.C1 – Procedimento: Retirada total da lesão

Retirada parcial da lesão

Outro: _____

5.1.C2 – Histopatologia:

5.1.C3 – Conclusão: Compatível com HPV

- NIC II (Displasia moderada)
- NIC III
- CA *in situ*
- CA invasivo
- Outros _____

6. Tratamento:

6.1.1 Data indicação: _____

6.1.2 Data realização: _____

6.1.3 Tratamento indicado:

- Conização
- CAF
- Tratamento local tópico
- Tratamento clínico
- Histerectomia
- Cuidados Paliativos
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Braquiterapia
- Aplicação ácido-acético

Tratamento realizado:

6.1.4 Data realização: _____

6.1.5 Tratamento realizado:

- Conização
- CAF
- Tratamento local tópico
- Tratamento clínico
- Histerectomia
- Cuidados Paliativos
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Braquiterapia
- Aplicação ácido-acético

APÊNDICE II - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – Artigo 2

1. Lâmina n°: _____

2. Iniciais da paciente: _____

3. Amostra: _0_ Satisfatória

1 Satisfatória, mas limitada por _____

2 Insatisfatória

4. Epitélios apresentados:

0 Escamoso

1 Glandular

2 Metaplásico

5. Diagnóstico descritivo

Dentro limites da normalidade. Alterações benignas reativas ou reparativas.

Inflamação.

Metaplasia escamosa imatura.

Reparação.

Atrofia com inflamação.

Radiação.

Outros, especificar: _____

6. Diagnóstico da citologia:

Células atípicas de significado indeterminado:

Escamosa: Possivelmente não neoplásica

Não se pode afastar lesão de alto grau

Glandular: Possivelmente não neoplásica

Não se pode afastar lesão de alto grau

De origem indefinida: Possivelmente não neoplásica

Não se pode afastar lesão de alto grau

Atipias em células escamosas:

Lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo HPV e NIC I).

Lesão intraepitelial de alto grau (NIC II e III).

Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão.

Carcinoma epidermoide invasor.

Atipias em células glandulares:

Adenocarcinoma *in situ*

Outro: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

13 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- Não foi necessária sua utilização porque a pesquisa foi realizada com registros em base de dados do Cecon, sem a identificação da paciente.
- A folha de rosto foi devidamente assinada pela diretora do Cecon, autorizando a coleta das informações.

