

EFETIVIDADE DA CAPTURA HÍBRIDA PARA HPV NO RASTREAMENTO PRIMÁRIO DE LESÕES CERVICAIS NA ROTINA DE SERVIÇOS DE SAÚDE

EFFECTIVENESS OF HPV HYBRID CAPTURE IN PRIMARY SCREENING OF CERVICAL LESIONS ON ROUTINE PUBLIC HEALTH CARE

Tânia Maria CW Veras¹, Francisco Holanda Junior², Maria Zélia Lins³, José Túlio Gomes⁴, Francisco de Oliveira Lima⁵, João Batista Silva⁶, Adhemar Longatto-Filho⁷, Aduino Castelo⁸, Luiz Gonzaga Pinheiro⁹

RESUMO

Introdução: o papilomavírus humano (HPV) de alto risco é responsável por quase 100% das lesões de colo uterino. **Objetivo:** avaliar o desempenho da captura híbrida II (CH) para HPV de alto risco, em comparação com a citologia oncológica convencional (CC) no rastreamento de lesões cervicais neoplásicas e pré-neoplásicas. **Métodos:** estudo transversal comparando sensibilidade, especificidade e valores preditivos da CC e do teste de CH, no diagnóstico de lesões cervicais. Inicialmente coletou-se material para CC, seguido de coleta de material endo e ectocervical para CH, usando-se o *kit* Digene. A seguir, as pacientes foram submetidas à colposcopia, com realização de biópsia, caso a colposcopia fosse positiva. Definiu-se como padrão-ouro o resultado histopatológico, se colposcopia alterada e biópsia realizada ou a própria colposcopia, quando esta era normal. Considerou-se doença cervical a presença de qualquer lesão intra-epitelial (a partir de baixo grau) no histopatológico. Pacientes com colposcopia insatisfatória foram excluídas. **Resultados:** foram incluídas 1.658 mulheres. CC foi negativa em 1.594 (96,6%) mulheres e apresentou atipias em 56 (3,4%), sendo 1,6% (26/56) ASCUS, 0,1% (2/56) AGUS, 1,5% (24/56) CIN I, 0,2% (4/56) CIN II ou CIN III e nenhum câncer invasor. CH foi positiva em 19% (315/1658) das mulheres. Tanto CC como CH foram negativas em 1.313 (79,6%) mulheres; 303 (18,4%) eram positivas em apenas um dos dois testes e 34 (2%) mulheres positivas em ambos. Entre 1.602 mulheres com CC negativa, 281 (17,5%) tinham CH positiva. Em 22 (1,3%) mulheres a CH foi negativa e a CC positiva, porém somente duas pacientes apresentaram lesão histológica. Por outro lado, em 315 casos com CH positiva, 281 (89,2%) tinham CC negativa, sendo que 8,5% (24/281) apresentaram lesão histológica. A sensibilidade da CH (71,7%) foi significativamente superior à da CC (30,2%) [$p < 0,001$]. A especificidade da CC foi melhor que a da CH (97,5% e 82,7%, respectivamente; $p < 0,001$). **Conclusão:** a incorporação de novas tecnologias de rastreamento que levem em conta os conhecimentos atuais da etiopatogenia viral do câncer do colo uterino, como a pesquisa de HPV DNA por CH, poderá reduzir os atuais níveis de mortalidade desse câncer.

Palavras-chave: neoplasia do colo uterino, citologia oncológica, papilomavírus humano, captura híbrida

ABSTRACT

Introduction: high risk human papillomavirus (hrHPV) is responsible for almost 100% of the uterine cervical lesions. **Objective:** to compare hrHPV Hybrid Capture (CH) and conventional Papanicolaou cytology (CC) in the screening performance of uterine cancerous and precancerous lesions. **Methods:** cross-sectional study assessing sensitivity, specificity and predictive values of both CC and CH to detect cervical lesions. Cervical sampling for CC was initially collected followed by endo and ectocervical sampling for CH, using the Digene kit. Thereafter, patients underwent colposcopy and cervical biopsy if needed. In the presence of an altered colposcopy, histopathology results were the gold-standard. Otherwise, the normal colposcopy was considered. Cervical disease was defined as any intraepithelial lesion (low grade +). Patients with unsatisfactory colposcopy were excluded. **Results:** a total of 1658 women were included. CC turned out negative in 1594 (96.6%) women and abnormal cells found in 56 (3.4%): 1.6% (26/56) ASCUS, 0.1% (2/56) AGUS, 1.5% (24/56) CIN I, 0.2% (4/56) CIN II/III. There was no invasive cancer. CH was positive in 19% (315/1658) of the cases. Both CC and CH were negative in 1313 (79.6%) women; 303 (18.4%) were positive in one of the two tests, and 34 (2%) were positive for both. 1602 women with negative CC, 281 (17.5%) showed positive CH. In 22 (1.3%) women, CH was negative and CC positive; however, only two patients showed LSIL. On the other hand, 315 cases with positive CH, 281 (89.2%) had negative CC, with 8.5% (24/281) of women with histologically confirmed lesion. CH sensitivity (71.7%) was significantly higher than CC (30.2%) [$p < 0.001$], but CC showed higher specificity than CH (97.5% and 82.7% respectively; $p < 0.001$). **Conclusion:** the adoption of new screening technologies, such as hrHPV HC, taking advantage of the current knowledge on viral etiology and pathogenesis of cervical cancer, could lead to important reduction in mortality caused by this type of cancer.

Keywords: uterine cervix neoplasia, oncology cytology, human papillomavirus, hybrid capture

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 23-29, 2006

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero, apesar de passível de prevenção, é ainda um dos mais incidentes no mundo, sendo o segundo entre mulheres nos países em desenvolvimento. Em 2000, estimou-se a ocorrência de 470.606 casos novos desta doença e a morte de 233.372 mulheres em todo o mundo. O impacto do câncer cervical na vida das mulheres é maior nos países da América Latina,

¹Diretora do Instituto de Prevenção de Câncer do Ceará, Secretária de Saúde do Ceará

²Coordenador da Coordenadoria de Apoio à Atenção à Saúde, Secretária de Saúde do do Ceará

³Médica ginecologista do município de Pedra Branca

⁴Médico ginecologista do município de Crato

⁵Médico ginecologista do município de Tianguá

⁶Médico ginecologista do município de Redenção

⁷Pesquisador Científico, Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo

⁸Professor Adjunto, UNIFESP, São Paulo

⁹Professor Adjunto da Universidade Federal do Ceará

da África e do Sudeste Asiático, onde ocorrem 80% das mortes, representando a primeira causa de óbito por câncer entre elas, seguida de perto pelas neoplasias malignas de mama e estômago. No Brasil, a incidência e a mortalidade por câncer de colo do útero durante o ano de 2000, ajustadas por idade, foram respectivamente 31,2/100.000 mulheres e 11,5/100.000 mulheres. Em 2000, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), esta doença foi responsável pela morte de 3.953 mulheres no Brasil⁴.

Tradicionalmente, o rastreamento do câncer cervical tem se baseado na citologia cervicovaginal convencional (CC). Resultados de metanálises sugerem que a sensibilidade da citologia para detectar lesões de baixo grau varia de 44% a 99%, sendo consideravelmente mais efetiva em regiões mais desenvolvidas⁵⁻⁶. Resultados falso-negativos da CC ocorrem em pelo menos 5% nos melhores laboratórios⁷, mas podem chegar até 94% justamente em regiões menos desenvolvidas⁸. Até 57% das mulheres com câncer cervical invasivo tinham citologia normal realizada a menos de 5 anos do diagnóstico⁹.

Mesmo nos países onde houve decréscimo significativo da incidência e mortalidade do câncer cervical com uso da CC, ocorreu estabilização desses índices ao cabo de algum tempo, indicando a necessidade do uso de métodos alternativos de detecção que levasse em conta o conhecimento da etiopatogenia do câncer de colo uterino¹⁰.

HPVs tipos 16 e 18 estão implicados na ocorrência de 67,7% dos carcinomas de células escamosas. O DNA do HPV pode ser detectado em amostras cervicais por métodos de biologia molecular, como a reação em cadeia de polimerase (PCR), a hibridização *in situ* a captura híbrida. Porém, apenas o teste baseado na captura híbrida (CH) é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para uso comercial^{12,13}. Este teste possibilita a interpretação objetiva e quantificável, é rápido, tem alta reprodutibilidade e pode ser realizado por pessoal técnico, após treinamento específico. Adicionalmente, a possibilidade de autocoleta viabiliza o rastreamento de mulheres em locais onde é difícil o acesso a serviços de saúde¹⁴. A CH tem sensibilidade e valor preditivo negativo (VPN) significativamente maior que a CC, além de prever o risco de progressão de futuras lesões, porém a especificidade da CC é geralmente maior^{15,16}. Um teste negativo para DNA-HPV associa-se a um risco muito baixo de NIC III ou câncer nos próximos 45 meses¹⁷. Aplicado na rotina de rastreamento, a CH apresentou sensibilidade de 100% na detecção de lesões histológicas de alto grau *versus* 68,1% da CC¹⁸, apesar da ótima condição técnica dos citotécnicos envolvidos nessa pesquisa. Entretanto, a CH foi menos específica (87,3%) que a CC (95,3%). Em mulheres acima de 30 anos, a CH manteve a mesma sensibilidade e aumentou a especificidade (90,1%).

O teste de CH é recomendado no rastreamento primário pela Sociedade Americana de Câncer (ACS) para mulheres acima de 30 anos, associado à CC, estratégia denominada DNA Pap¹⁹. Estudos sobre custos da incorporação da CH para rastreio do câncer cervical indicam que apesar deste teste ser mais oneroso, o maior intervalo entre as coletas no rastreamento baseado na CH pode tornar essa estratégia a de melhor relação custo-efetividade²⁰⁻²².

OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi comparar CC *versus* CH, e avaliar a *performance* da CH isolada ou em associação à CC, como estratégias de rastreamento do câncer cervical na rede pública de saúde do estado do Ceará.

MÉTODOS

Desenho

Estudo transversal comparando sensibilidade, especificidade e valores preditivos da CC e do teste de CH no diagnóstico de lesões cervicais de alto grau ou câncer, em mulheres que preenchiam os critérios de elegibilidade listados abaixo. As mulheres foram submetidas a exame ginecológico rotineiro para coleta de material cervicovaginal. Inicialmente, coletou-se material para CC, seguido de coleta de material endocervical e ectocervical para o teste de CH de HPV DNA, usando-se o *kit Digene* (-*Digene Co. Gaithersburg, MD, USA*). Após as coletas, as pacientes foram submetidas à colposcopia, com realização de biópsia dirigida, caso a colposcopia fosse positiva.

Pacientes

Consideraram-se, para o estudo, as mulheres que buscaram espontaneamente os serviços de prevenção do câncer do colo uterino, na rede pública de saúde dos municípios cearenses de Fortaleza, Crato, Pedra Branca, Tianguá e Redenção, durante os meses de agosto a dezembro de 2002. Entre estas, foram incluídas mulheres com atividade sexual, não-grávidas e sem antecedentes de neoplasias do colo ou farmacoterapia vaginal recente. Foram excluídas as mulheres que não aceitaram participar do estudo, histerectomizadas, as que estavam em tratamento de lesões condilomatosas genitais ou aquelas cuja colposcopia fosse considerada insatisfatória (junção escamocolunar não-visível). Os municípios escolhidos representam as principais microrregiões do estado. Todas as pacientes foram informadas sobre o estudo, convidadas a participar do mesmo e, ao concordarem, assinavam o termo de consentimento.

Procedimentos laboratoriais

- **Citologia oncótica convencional:** A lâmina foi preparada de modo convencional e corada pelo método de Papanicolaou. A classificação diagnóstica utilizada foi a terminologia de Bethesda 2001²³. Considerava-se como CC positiva a presença de AGUS ou de qualquer lesão intra-epitelial, incluindo ASCUS.
- **Avaliação do teste de captura híbrida II:** O material coletado para esse teste era acondicionado em tubo contendo meio UCM e armazenado e transportado à temperatura ambiente

para o IPCC, de onde eram semanalmente enviados para a Digene do Brasil, em São Paulo, onde eram processadas. Os resultados foram expressos em RLU e considerados negativos quando $RLU < 1$ e positivos quando $RLU \geq 1$.

- **Citologia oncótica convencional/captura híbrida II (CC/CH):** A utilização simultânea da CC e CH (DNA Pap) foi também analisada. Considerou-se DNA Pap positivo quando CC e/ou CH eram positivos. Portanto, DNA Pap negativo pressupunha que tanto CC quanto CH fossem negativos.
- **Colposcopia:** O exame colposcópico foi sistematicamente realizado, sempre segundo as normas do IPCC. Se alguma atipia colposcópica fosse visualizada, realizava-se biópsia dirigida. Classificava-se como colposcopia negativa diante de achados normais e positiva na presença de epitélio aceto branco, epitélio branco micropapilar, pontilhado, mosaico, leucoplasia, área iodo negativa ou vasos atípicos, independentemente de serem classificados como achados colposcópicos maiores ou menores. Era insatisfatória quando não se visualizava a junção escamocolumnar.
- **Exame histopatológico:** O fragmento biopsiado era fixado em solução de formol a 10% e encaminhado ao IPCC, laboratório referência da rede pública. Os achados foram classificados conforme o protocolo do Ministério da Saúde para o Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero e de Mama. Para efeito de análise estatística, considerou-se como histopatológico negativo resultados de colo normal, cervicite ou metaplasia. O histopatológico foi positivo quando se detectavam alterações morfológicas compatíveis com HPV/NIC I, NIC II, NIC III, câncer microinvasor ou invasor.
- **Padrão-ouro:** Para efeito de cálculo dos parâmetros diagnósticos (sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos) das três estratégias de rastreamento, definiu-se padrão-ouro o resultado histopatológico, se colposcopia alterada e biópsia realizada ou a própria colposcopia, quando esta era normal e, por conseguinte, nenhuma biópsia realizada. Considerava-se doença cervical a presença de qualquer lesão intra-epitelial (a partir de baixo grau) no histopatológico. O padrão-ouro era considerado negativo se a colposcopia fosse negativa ou, no caso de alteração desta, se o histopatológico fosse negativo para qualquer lesão pré-neoplásica ou neoplásica. Pacientes com colposcopia insatisfatória seriam excluídos.

Tamanho amostral

Dados de estudo anteriormente realizado com mulheres da rede pública de saúde do estado do Ceará estimam prevalência de 3,8% para lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais²⁴. Outros dados da literatura que estimam prevalência de 3,4%²⁵ corroboram os dados do estudo realizado em mulheres cearenses. Considerando-se erro tipo I de 5%, prevalência de lesões cervicais de 3,8% e erro de estimativa igual a 1%, necessitar-se-ia amostra de 1.404 mulheres. No período considerado para o estudo, foram incluídas 1.658 pacientes, correspondendo a erro de estimativa aproximado de 0,92%, podendo-se supor variação

de prevalência de lesões cervicais entre 2,9% e 4,7%, para intervalo de confiança de 95%.

Processamento e análise de dados

Calcularam-se, com base no padrão-ouro descrito anteriormente, os parâmetros diagnósticos sensibilidade, especificidade e valores preditivos (positivo e negativo) na avaliação do desempenho da CC, CH e DNA-Pap no rastreamento de lesões cervicais pré-neoplásicas e neoplásicas. As estimativas dos diversos parâmetros são apresentadas com os respectivos intervalos de confiança de 95% e os valores obtidos nas três estratégias comparados através do teste de McNemar.

Aspectos éticos

O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (COMEPE), de acordo com as resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde. Protocolo número: 92/03 em reunião do dia 26 de junho de 2003.

RESULTADOS

Foram incluídas 1.658 mulheres no estudo, sendo 981 (59,2%) da capital e 677 (40,8%) do interior. A idade média foi de 33,4 anos, com 949 mulheres (57,2%) tendo mais de 30 anos. Entre pacientes com lesão intra-epitelial de baixo grau ou mais grave, com base no padrão ouro, a idade média foi de 30,4 anos.

A citologia foi insatisfatória em 8 (0,5%) mulheres estudadas. Destas, a colposcopia foi negativa em 7 e na 8ª o histopatológico foi negativo para qualquer lesão. Em todas, a CH foi negativa. A citologia foi negativa em 1.594 (96,6%) mulheres e apresentou atipias celulares em 56 (3,4%), sendo 1,6% (26/56) lâminas classificadas como ASCUS, 0,1% (2/56) tinham alterações compatíveis com AGUS, 1,5% (24/56) apresentava lesão escamosa de baixo grau (HPV/NIC I) e 0,2% (4/56) lesão escamosa de alto grau (NIC II ou NIC III). Nenhuma lâmina foi sugestiva de câncer invasor. CH foi positiva em 19% (315/1658) das mulheres (-Tabela 1).

Tanto CC como CH foram negativas em 1.313 (79,6%) mulheres; 303 (18,4%) eram positivas em apenas um dos dois testes e 34 (2%) mulheres positivas em ambos. Entre as 1.602 mulheres com citologia oncótica negativa, 281 (17,5%) foram positivas na CH. Em 22 (1,3%) mulheres a CH foi negativa e a CC positiva, porém somente 2 pacientes tinham comprovação histológica de lesão de baixo grau. Por outro lado, dentre os 315 casos positivos na CH, 281 (89,2%) tinham CC negativa, sendo que 8,5% (24/281) tinham lesão histológica.

A colposcopia, realizada sistematicamente, foi normal em 1.508 (91,0%) mulheres e alterada, portanto, feita a biópsia em 150 (9,0%). Destas, o histopatológico foi negativo em 97 (64,7%) e positivo para lesão pré-neoplásica e neoplásica do colo

Tabela 1 – Distribuição das pacientes de acordo com resultado da citologia e CH

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

(*) positivo: RLU/PCB 1.

uterino em 53 (35,3%), sendo 46 (86,8%) de baixo grau, 6 (11,3%) de alto grau e 1 (1,9%) câncer invasivo.

A prevalência de qualquer lesão pré-neoplásica e neoplásica do colo do útero foi de 3,2% (53/1658), sendo 0,4% (7/1658) de alto grau ou câncer. A Tabela 2 lista a combinação de resultados de CC e CH nas pacientes estudadas. Das 53 lesões detectadas no exame histopatológico, a estratégia tradicional de rastreamento com base somente na citologia teria detectado 30,2% (16/53) casos e perdido 69,8% (37/53). Por outro lado, o uso isolado da CH teria detectado 72% (38/53) dos casos e perdido 15. Os 13 casos, cujo histopatológico foi positivo e tanto CC quanto CH foram negativos, tinham lesão de baixo grau. No outro extremo, o histopatológico foi negativo em 20 casos com citologia e CH positivas (Tabela 2).

O reduzido número (sete) de lesões de alto grau encontrado não permitiu computação válida de sensibilidade e especificidade da CC e CH para detecção exclusiva de lesões de alto grau. No entanto, pode-se afirmar que 100% dos sete casos com lesão de

alto grau tinham CH positiva, enquanto somente 28,6% (2/7) casos tinham citologia também de alto grau.

A Tabela 3 lista os parâmetros diagnósticos da CC, CH e DNA Pap para detecção de lesão de baixo grau ou mais grave. A sensibilidade da CH (71,7%) foi significativamente superior à da CC (30,2%) [$p < 0,001$]. A especificidade da CC foi melhor que a da CH (97,5% e 82,7%, respectivamente; $p < 0,001$). DNA Pap não acrescentou significativamente em nenhum dos parâmetros diagnósticos quando comparado com a CH. Ao contrário, DNA Pap foi estatisticamente superior à CC em todos parâmetros ($p < 0,005$).

DISCUSSÃO

O presente trabalho, realizado na rede pública de municípios cearenses, documenta a superioridade da CH em relação à CC, na identificação de mulheres portadoras de lesão cervical de baixo grau ou mais grave. A CH detectou todos os sete casos de lesão de alto grau ou câncer com confirmação histopatológica, enquanto a CC não detectou cinco destes casos. Quando considerado qualquer lesão, a CH detectou 71,7% (38/53) dos casos diagnosticadas histologicamente, enquanto a CC detectou somente 30% (16/53) dos casos. O uso combinado da CC com CH (DNA Pap) estratégia de rastreamento não acrescentou significativamente à CH isolada em nenhum dos parâmetros diagnósticos avaliados.

A partir 1995, o governo brasileiro passou a investir esforços na organização de um programa que fosse efetivo na detecção precoce do câncer de colo do útero. Baseado em experiência de um projeto piloto conhecido como “Viva Mulher”, coordenado pelo INCA, surgiu em 1998 o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero. Em decorrência dos resultados falso-negativos da CC, o Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero falha na identificação de certo percentual de mulheres, que apesar de portarem lesões, a CC negativa confere-lhes a falsa

Tabela 2– Combinação de resultados de citologia e CH nas pacientes estudadas

| Citologia | Captura híbrida | Total | Histopatológico | |
|-----------|-----------------|-------|-----------------|------------|
| | | | Positivo | Negativo** |
| * | – | 1 | | 1 |
| * | – | 7 | | 7 |
| + | + | 19 | 14 | 5 |
| + | + | 15 | | 15 |
| + | – | 4 | 2 | 2 |
| + | – | 18 | | 18 |
| – | + | 47 | 24 | 23 |
| – | + | 234 | | 234 |
| – | – | 79 | 13 | 66 |
| – | – | 1.234 | | 1.234 |
| | | 1.658 | 53 | 1.605 |

* = Não especificada/insatisfatória ; – = negativo ; + = positivo.

** = Inclui casos de colposcopia (–) e colposcopia (+) com histopatológico (–).

Tabela 3– Desempenho diagnóstico das estratégias CC, CH e DNA Pap na detecção de lesões de baixo grau ou mais graves

| Parâmetro Diagnóstico | CC % ± IC 95% | CH % ± IC 95% | p* | DNA Pap % ± IC 95% | p** |
|-----------------------|---------------|---------------|---------|--------------------|------|
| Sensibilidade | 30,2 ± 12,4 | 71,7 ± 12,1 | < 0,001 | 75,5 ± 11,6 | 0,65 |
| Especificidade | 97,5 ± 0,8 | 82,7 ± 1,8 | < 0,001 | 81,4% ± 1,9 | 0,36 |
| VPP | 28,6 ± 11,8 | 12,1 ± 3,6 | 0,012 | 11,9 ± 3,5 | 0,94 |
| VPN | 97,7 ± 0,7 | 98,9 ± 0,5 | 0,014 | 99 ± 0,5 | 0,74 |

VPP = Valor de predição positivo ; VPN = valor de predição negativo; *: CC vs CH; **: CH vs DNA Pap.

Obs.: CC vs. DNA Pap apresentou p < 0,005 em todos parâmetros comparados.

NA: Não é possível ser comparado.

segurança de não estarem doentes naquele momento. No presente estudo, realizado em condições técnicas e de acesso representativas de grande parte do país, esse percentual de falha na detecção de lesão de alto grau foi de quase 70%. Percentuais médios entre 40% e 50% de falha da CC na detecção de lesões de alto grau ou câncer têm sido relatados quando da realização de um único teste de CC⁵. Talvez por isso, apesar da CC estar disponível à população nos últimos 5 anos, no estado do Ceará não se observou decréscimo significativo na incidência e mortalidade do câncer de colo uterino. Entretanto, taxas de detecção de lesão por CC de 52%, 77,7%, 60,7%, e 99% foram relatadas^{18,26-28}. Tamanha discrepância de sensibilidade da CC com aquela encontrada no presente trabalho pode ser explicada. Nos relatos, a CC foi executada por citopatologistas experimentados e realizadas revisões sistemáticas antes da emissão do laudo final. Neste trabalho, a CC foi realizada dentro da rotina do principal laboratório de saúde pública do estado do Ceará e não foram realizadas revisões, exceto as preconizadas pelo controle interno de qualidade do laboratório que procedeu a leitura. Assim, obtiveram-se resultados que refletem a prática do rastreio no estado. Em uma coorte de 4.761 mulheres encontrou-se sensibilidade de 18,4% para a CC em primeira análise. Após uma segunda avaliação, a sensibilidade acresceu para 46,7%²⁵. Serviços de saúde sobrecarregados dificilmente poderiam adaptar-se para realização de revisão sistemática. Adicionalmente, cerca de dois terços dos resultados falso-negativos da CC são causados por falhas na amostra coletadas e o terço restante por falhas na leitura das lâminas⁵. A CC tem, portanto, maior chance, de funcionar mais adequadamente em países ricos.

Ao contrário, a pesquisa do DNA do HPV, por ser de manuseio simples e fornecer leitura objetiva, é menos dependente do nível de treinamento do pessoal técnico. Em recente análise realizada em regiões semelhantes ao nordeste brasileiro, a pesquisa de HPV DNA por CH foi mais custo-efetiva que CC. O intervalo maior entre as coletas de material com a CH foi a variável de maior peso no modelo final²⁹⁻³¹. Uma única pesquisa de HPV DNA em uma mulher de 35 anos pode reduzir o risco de câncer cervical pelo resto da vida em 25% a 36%. Com duas pesquisas, aos 35 e 40 anos, a redução seria de 40%²⁹. Como consequência direta da alta sensibilidade da CH, um exame negativo assegura inexistência de lesão de alto grau no momento do exame e durante os próximos anos. Nenhuma outra estratégia tem essa

capacidade preditiva. No presente estudo, 13 mulheres com CC e CH negativas tiveram lesão nos exames histopatológico, todas, porém, de baixo grau. Vários aspectos devem ser considerados. Erros de coleta e de leitura são determinantes e bem conhecidos de resultados falso-negativos da CC. Já o teste de CH usado no presente estudo detecta os 13 tipos de HPV de alto risco que mais se associam ao câncer cervical. As lesões de baixo grau observadas poderiam ter sido induzidas por algum outro tipo de HPV. Estudo realizado em 1.318 mulheres de cinco cidades do Brasil, entre elas Fortaleza, encontrou a presença de HPV de baixo risco em 12,9% delas³². Se esta for, de fato, a explicação para a falha da CH na não-deteção de lesão, as consequências relativas ao risco futuro para estas mulheres seriam desprezíveis. Outra possibilidade é erro na interpretação histopatológica das biópsias cervicais. Está bem documentada a alta taxa de discordância entre observadores, principalmente no que diz respeito ao diagnóstico das lesões de baixo grau³³.

A compreensão da história natural da infecção por HPV carcinogênicos possibilita ajustar novas estratégias de rastreamento aos recursos disponíveis. A melhor relação custo-efetividade dependerá do estabelecimento da idade ideal para realização do rastreamento, o intervalo entre coletas e o ponto de corte para considerar um teste de CH como positivo (resultados positivos próximos de 1 traduzem risco muito pouco elevado de lesões pré-cancerosas ou câncer). O pico da prevalência de lesões pré-cancerosas ocorre após cerca de 10 anos do início da atividade sexual e o pico da prevalência de câncer invasivo dos 40 aos 50 anos³⁴. É possível, portanto, que duas ou três pesquisas de HPV DNA a partir dos 30-35 anos sejam mais efetivas na detecção de lesões de alto grau que todas as CC realizadas em intervalos de 2 a 3 anos na vida de uma mulher. É obvio, que garantir acesso à mulher por duas vezes é mais realista que contar com inúmeros acessos necessários para garantir a eficácia do rastreamento baseado somente na CC. Essa dificuldade é magnificada em rincões mais remotos do interior brasileiro.

Considerando a idade do pico de prevalência de lesões pré-cancerosas, CH realizadas em mulheres jovens, nos primeiros anos de atividade sexual, identificarão predominantemente HPV causando infecções agudas e autolimitadas, ao contrário da CH realizada aos 35 ou 40 anos. Essa nuance da história natural da infecção por HPV tem relação direta com o valor preditivo de uma CH positiva e, conseqüentemente, da especificidade do

teste. Programas de rastreamento baseados no teste de CH implementado em mulheres muito jovens pode resultar em número aumentado de casos falso-positivos para lesões de alto grau, sobrecarregando os serviços de saúde. Como o momento ideal de realizar a primeira pesquisa de HPV DNA é uma década após o início da vida sexual, a idade do primeiro teste de CH deve ser determinada localmente.

O presente estudo mostrou uma taxa de detecção do DNA-HPV em 19% das mulheres submetidas ao teste, semelhante aos 19,2% encontrados em Campinas³⁵. Estudo francês, encontrou CH positiva em 15,3% das 7.932 mulheres rastreadas¹⁸. Prevalência de HPV DNA mais elevada, de 27,9%, foi relatada em estudo brasileiro³¹ que avaliou em 1.489 mulheres de 15 a 25 anos nas cidades de Porto Alegre, São Paulo, Campinas e Fortaleza.

O modelo atual de rastreamento baseado na CC, toda mulher é considerada de potencial risco para o câncer cervical e, mesmo quando apresenta CC negativa, é orientada para a mesma frequência de rastreamento. Entretanto, é sabido que 90% das mulheres, após os 30 anos, são negativas para o DNA-HPV e, conseqüentemente, não estariam sob risco de desenvolver câncer cervical. Por isso, ao rastreio inicial com a CH e, quando positiva, a realização da citologia poderá tornar-se uma proposta mais objetiva e, provavelmente, mais econômica, por recomendar somente 10% de mulheres com DNA-HPV positivos para rastreio mais freqüente.

Na Inglaterra, estudo analisando a pesquisa de HPV DNA na rotina de rastreamento do câncer cervical sugere que esta estratégia não somente melhora as taxas de detecção de lesões, mas também, se apropriadamente usado, pode reduzir o encaminhamento desnecessário para colposcopia e biópsia³⁶. Considerando o alto valor preditivo negativo da CH, os autores propõem estender o intervalo de rastreamento de 3 anos para 5, em mulheres com resultado negativo. Mulheres com CH inicial positiva e alterações de baixo grau na CC deveriam repetir a CH após 12 meses.

CONCLUSÃO

A incorporação de novas tecnologias de rastreamento que levem em conta os conhecimentos atuais da etiopatogenia viral do câncer do colo uterino, como a pesquisa de HPV DNA por CH, poderá reduzir os atuais níveis de mortalidade desse câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lonky NM. Reducing death from cervical cancer: examining the prevention paradigms. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 2002; 29(4): 599-11
- Ferlay I, Bray F, Pisani P, Parkin DH. *Globocon 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Version 1.0. IARC Cancer Base n. 5. Lyon: IARC Press; 2001.
- Pisani P. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancer in 1990. *Intern J Cancer*. 1999; 83: 18-29.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. *Estimativas 2005. Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2004. p. 34-56.
- Nanda K, McCroy C, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of

- cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Int Med*. 2000; 132(10): 810-818.
- Fahey MT. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 680-689.
- Frable WJ, Austin RM, Greening SE, Collins RJ, Hillman RL, Kobler PT, Koss LG, Mitchell H, Perey R, Rosenthal DL, Sidoti MS, Somrak TM. IAC task force summary. *Acta Cytol*. 1998; 42(1): 78-119.
- Richard MD. Cytopathology of False Negatives Preceding Cervical Carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175(4): 1110-1113.
- Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz PE, Wheeler CM, Barnes W, Lowell DM, Willet J, Chiffman M. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. *Amer J Obstet Gynecol*. 1999; 180: 571-577.
- Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2001; 164(7): 1017-1025.
- Bosch FX, De Sanjose S. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Monogr*. 2003; 31: 3-13.
- Cox JT. HPV DNA testing: clinical boon or boondoggle? *Lancet*. 1995; 346: 717-718.
- Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, Eyre H. American cancer society guidelines for the early detection of cancer. *Ca Cancer J Clin*. 2000; 50: 34-39.
- Denny L, Kutn L, Wright Jr TC. Cervical cancer screening in non-industrialized countries. *Papillomavirus Report*. 2003; 14(5): 209-214.
- Koutsky L, Holmes KK, Crichtlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, Derouen TA, Gallaway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1272-1278.
- Lörincz A, Anthony J. Advances in HPV detection by hybrid capture. *Papillomanvirus Report*. 2001 ; 12(6) : 145-154.
- Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, Mielzynska-Lohnas I, Rush BB, Shiffman M. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-Y car cohort analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(1): 46-51.
- Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Human papillomavirus testing in primary screening for detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer*. 2001; 89: 1616-1622.
- FDA. Food and drug administration. Aprova a extensão do uso do teste de HPV. Disponível em: <<http://www.fda.gov/bbs/topics/new00886.html>>. Acessado em: 31 mar. 2003.
- Cuzick J, Sasieni P. Estimates of the cost impact of introducing human Papillomavirus testing into cervical screening programme. *In: Franco EL, Monsonego J. New development in cervical cancer screening and prevention*. London: Fields. 1997; 42: 364-372.
- Dôres GB. *Biologia molecular: indicação e interpretação de resultados*. 2002. Disponível em: <<http://www.digene.com.br/biblioteca/>>. Acessado em: 2 jan. 2005.
- Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, Krivak T, Rose GS, Myers ER. Cost and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Am Coll Obstet Gynecol*. 2002; 100(4): 740-748.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287: 2114-9.
- Hypolito SB. O uso do ácido acético no diagnóstico precoce do câncer cérvico-uterino. 2002. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2002.
- Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kühne-Heid R, Nindl I, Miller B, Haerting J, Dürst M. Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer*. 2000; 89: 529-534.
- Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lörincz A, Chan WK, Krausz T, Souttler P. HPV testing in primary screening of older women. *Brit J Cancer*. 1999; 81: 554-558.
- Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, Alfaro M, Hutchinson M, Morales J, Greeberg, MD, Lorincz AT. HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA*. 2000 ; 284(1): 87-93.
- Wright Jr TC, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *J Am Med Assoc*. 2000; 283: 81-86.
- Goldie SJ MD, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, Wright TC. For the Alliance for Cervical Cancer Prevention Cost Working Group. Cost-Effectiveness of Cervical-Cancer Screening in Five Developing Countries. *NEJM*. 2005; 353: 2158-2168.

30. Sankaranarayanan R, Buduck AM, Rajkumar R. Effective screening programs for cervical cancer in low and middle-income developing countries. *Bull. WHO.* 2001; 79: 954-962.
31. Denny, L, Kuhn, L, Pollack, A, Wainwright, H, Wright, T.C. Jr. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Câncer.* 2000; 89: 826-833.
32. Souza EP. Epidemiologia da infecção genital por HPV e anormalidades na citologia cervical em mulheres jovens brasileiras. 2004. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.
33. Wright Jr TC, Denny L, Kuhn L, Goldie S. Use of visual screening methods for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002; 29: 701-734.
34. Schiffman M, Castle P. The promise of global cervical-cancer prevention. *NEJM* 2005; 355: 2101-2104.
35. Gontijo RC. Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais em uma unidade básica de saúde de Campinas. 2003. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.
36. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, Mcgoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickies C, Sasieni P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: HART study. *Lancet* 2003; 362: 1871-1876.

Endereço para correspondência:**TÂNIA MARIA VERAS**

Rua Deusdedite Costa Souza 125

Papicú, Fortaleza, Ceará.

60190-740

E-mail: taniaveras@secrel.com.br

Recebido em: 10/01/2006

Aprovado em: 18/01/2006