



DETERMINANTES DO PROCESSO DE DETECÇÃO DE ATÍPIAS CELULARES
NO PROGRAMA DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO
RIO DE JANEIRO

Mariá Gonçalves Pereira da Silva

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Rosimary Terezinha de Almeida

Flávio Fonseca Nobre

Rio de Janeiro
Setembro de 2012

DETERMINANTES DO PROCESSO DE DETECÇÃO DE ATÍPIAS CELULARES
NO PROGRAMA DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO
RIO DE JANEIRO

Mariá Gonçalves Pereira da Silva

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA
(COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE
DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE
EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Flávio Fonseca Nobre, Ph.D.

Prof. João Carlos Machado, Ph.D.

Prof. Fábio Bastos Russomano, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL
SETEMBRO DE 2012

Silva, Mariá Gonçalves Pereira

Determinantes do processo de detecção de atipias celulares no programa de rastreamento do câncer do colo do útero no Rio de Janeiro / Mariá Gonçalves Pereira da Silva. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2012.

IX, 47 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Rosimary Terezinha de Almeida

Flávio Fonseca Nobre

Dissertação (mestrado) – UFRJ/COPPE/
Programa de Engenharia Biomédica, 2012.

Referências Bibliográficas: p. 36-44.

1. Câncer do colo do útero. 2. Programas de rastreamento. 3. Esfregaço vaginal. 4. Avaliação de Tecnologias. 5. Análise de regressão. I. Almeida, Rosimary Terezinha de *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

*Aos meus pais Kátia e Paulo Roberto
pelo apoio incondicional neste desafio.*

Agradecimentos

Aos meus orientadores Rosimary Terezinha de Almeida e Flávio Fonseca Nobre pelas incansáveis discussões, momentos de reflexão e, principalmente, pela confiança no meu potencial.

Aos professores e funcionários do Programa de Engenharia Biomédica.

À Beatriz, Cátia, Luisa, Denise e Diogo pela parceria no difícil início do curso e pela amizade essencial à continuidade do mesmo.

À Aline, Bruna, Christina e demais colegas do Laboratório de Engenharia de Sistemas de Saúde pela amizade e agradável convívio. Em especial, à Ediane pela amizade, generosidade e parceria.

Às doutoras Tereza Maria Piccinini Feitosa e Lucilia Zardo pelos comentários e contribuições durante a elaboração deste trabalho.

À Coordenação Estadual do Programa Viva Mulher da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, na pessoa de Risoleide Marques de Figueiredo.

À minha família, em especial à Gabriela, pelas risadas depois de horas de trabalho.

Ao Pedro por todo o carinho, pelo apoio diário e por me fazer uma pessoa melhor.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

DETERMINANTES DO PROCESSO DE DETECÇÃO DE ATIPIAS CELULARES
NO PROGRAMA DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO
RIO DE JANEIRO

Mariá Gonçalves Pereira da Silva

Setembro/2012

Orientadores: Rosimary Terezinha de Almeida

Flávio Fonseca Nobre

Programa: Engenharia Biomédica

O câncer do colo do útero é o terceiro câncer mais comum em mulheres de todo o mundo. Programas de rastreamento podem ser utilizados para facilitar a detecção precoce pela realização de testes de Papanicolaou, com impacto significativo na mortalidade. O objetivo deste trabalho é identificar os principais determinantes do processo de detecção de atipias celulares no programa de rastreamento do câncer do colo do útero no estado do Rio de Janeiro, utilizando os dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero – SISCOLO. Foi obtida uma amostra referente à produção de exames de Papanicolaou realizados em 2007 para construir um modelo de regressão logística para a variável “presença de atipias celulares”. As variáveis preditoras selecionadas referiam-se a fatores organizacionais e condição da mulher. Para avaliar a capacidade de predição do modelo foi utilizada uma curva *Receiver Operating Characteristic* – ROC, na definição do ponto de corte. O modelo apresentou sensibilidade de 73,0% e especificidade de 66,8%. A análise de sensibilidade mostrou um aumento na detecção de atipias celulares de 46,4% quando se aumentou a frequência de ocorrência das variáveis "laboratório de referência", de 43,80% para 62,59%, e "presença de elementos celulares representativos da Zona de Transformação", de 59,81% para 85,49%. Apesar das limitações dos dados utilizados, foi possível construir um modelo de regressão capaz de quantificar o impacto dos fatores determinantes para o processo de detecção de atipias utilizando os dados do SISCOLO.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

DETERMINANT FACTORS OF DETECTION OF CELLULAR ATYPIA IN THE
CERVICAL CANCER SCREENING ACTIONS IN RIO DE JANEIRO

Mariá Gonçalves Pereira da Silva

September/2012

Advisors: Rosimary Terezinha de Almeida

Flávio Fonseca Nobre

Department: Biomedical Engineering

Cervical cancer is the third most common cancer in woman worldwide. Early detection can be performed by Pap smear tests with significant impact on morbidity and mortality rates in well organized screening programmes. This study aims at identifying the main determinants of the detection of cellular atypia in a cervical cancer screening program in Rio de Janeiro state, using data from the Cervical Cancer Information System – SISCOLO. A data sample of Pap smear tests carried out in 2007 was obtained to build a logistic regression model for the variable "presence of atypical cells". The predictor variables selected were related to organizational factors and condition of women. The model predictive capacity was evaluated by a Receiver Operating Characteristic curve – ROC, in defining the cut-off point. The model had a sensitivity of 73.0% and a specificity of 66.8%. Sensitivity analysis showed an increase in the detection of atypical squamous cells of 46.4% when it increased the frequency of occurrence of the variable "laboratory of reference " from 43.80% to 62.59%, and "presence of the cellular elements of the transformation area", from 59.81% to 85.49%. Despite the data limitations of the data used, it was possible to build a regression model that quantifies the impact of factors for the detection process of cellular atypia by mean of SISCOLO database.

Sumário

CAPÍTULO 1 - Introdução.....	1
Objetivo geral	5
Objetivos específicos.....	5
CAPÍTULO 2 - Fundamentação teórica.....	6
2.1- Câncer do colo do útero	6
2.2- Programa de rastreamento brasileiro.....	7
2.3- Regressão logística.....	15
CAPÍTULO 3 - Material e Métodos.....	19
3.1- Descrição da fonte de dados e seleção da amostra	19
3.2- Variável dependente.....	20
3.3- Variáveis preditoras.....	21
3.4 - Modelagem dos dados.....	22
CAPÍTULO 4 - Resultados	25
CAPÍTULO 5 - Discussão.....	32
REFERÊNCIAS	36
ANEXOS.....	44

Lista de siglas

AIC	Akaike Information Criterion
DBF	Data Base File
DIU	Dispositivo Intra-uterino
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	Human Papilomavirus
HSV2	Herpes Simplex Vírus Type 2
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MLG	Modelos Lineares Generalizados
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
PAISM	Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher
OMS	Organização Mundial da Saúde
RC	Razão de Chances
ROC	Receiver Operating Characteristic
SISCOLO	Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero
WHO	World Health Organization
ZT	Zona de Transformação

CAPÍTULO 1

Introdução

O câncer do colo do útero é o terceiro câncer mais prevalente entre as mulheres em todo o mundo, e a quarta causa de morte feminina (ARBYN *et al.*, 2011). Para o ano de 2008, foi estimada uma taxa de mortalidade mundial para este câncer de 7,8/100.000 mulheres, com expressiva diferença entre países desenvolvidos (3,2/100.000) e países em desenvolvimento (9,8/100.000) (FERLAY *et al.*, 2010). O Brasil encontra-se em situação intermediária no que tange à mortalidade por câncer do colo do útero, com uma taxa ajustada pela idade mundial de 4,78/100.000 em 2009 (BRASIL, 2012). São esperados para o ano de 2012, ainda, 17.540 novos casos deste câncer (BRASIL, 2011a). As taxas de mortalidade de países como Suécia, Dinamarca e Finlândia foram reduzidas em 52%, 66% e 80%, respectivamente, após a implementação de programas de rastreamento (ARBYN *et al.*, 2011). O rastreamento do câncer do colo do útero tem por base a história natural da doença e o reconhecimento de que as lesões precursoras podem ser detectadas e tratadas adequadamente, impedindo a progressão para o câncer¹ (WHO, 2007).

Neste sentido, o Ministério da Saúde instituiu no Brasil o Programa Nacional de Controle ao Câncer de Colo do Útero (BRASIL, 1998). O programa de rastreamento no Brasil utiliza como teste de rastreamento o exame citopatológico ou Papanicolaou, que deve ser realizado a cada três anos após dois exames normais com intervalo de um ano

¹Fortalecimento da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer. Portal da Saúde, Rio de Janeiro, 19 abr. 2011. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2b_060511.pdf>. Acesso em 08/3/2011.

por mulheres que se encontram na faixa etária entre 25 e 64. A partir de resultados alterados, as mulheres devem ser orientadas a seguir a rotina de rastreamento citológico pertinente (BRASIL, 2011b).

Para o para monitoramento e gerenciamento das ações realizadas pelo programa de rastreamento foi instituído o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero – SISCOLO, que gera dados que permitem estimar a cobertura da população-alvo, a qualidade dos exames, a prevalência das lesões precursoras, a situação do seguimento das mulheres com exames alterados, dentre outras informações relevantes ao acompanhamento e melhoria das ações de rastreamento, diagnóstico e tratamento (BRASIL, 1999).

A base de dados do SISCOLO vem sendo utilizada por diversos autores para avaliar as ações do programa de rastreamento no Brasil. Feitosa (2008), utilizando dados do estado de Minas Gerais, concluiu que os dados do SISCOLO são essenciais ao monitoramento das ações de rastreamento, principalmente quando estes são consistentes e bem preenchidos. Identificou ainda que os fatores relacionados à qualidade do serviço prestado, como a qualidade da coleta do material para exame citopatológico e capacitação dos profissionais envolvidos no processo, são de fundamental importância ao desempenho do programa de rastreamento.

Bastos (2011), utilizando um conjunto de dados do SISCOLO do estado do Rio de Janeiro, estimou a efetividade do programa de rastreamento, bem como mapeou seguimento da usuária do programa de rastreamento. As conclusões de Bastos (2011) ratificam os achados de Feitosa (2008), quando apontam os fatores organizacionais como importantes determinantes da efetividade do programa. Ao avaliar o impacto da qualidade da coleta do material citológico e dos laboratórios de análise das lâminas

sobre a detecção de atipias celulares, verificou-se grande heterogeneidade na capacidade de detecção de atipias, além de falhas no preenchimento e inconsistência dos registros no SISCOLO.

A efetividade de um programa de rastreamento está associada a fatores organizacionais, dentre os quais se destacam problemas relativos à coleta do material, ao laboratório de análise das lâminas e ao registro de dados. Amaral *et al.* (2006) apontam que a coleta do material para a realização do exame citopatológico pode ser influenciada de modo a dificultar a análise da lâmina e interferir sobre a detecção de atipias celulares e lesões precursoras cervicais. Em um estudo posterior (AMARAL *et al.*, 2008), foram verificadas ainda frequências mais altas na detecção de lesões, quando a amostra não apresentava nenhum fator limitante à análise.

Assim como a qualidade da coleta do material citológico, a presença de células metaplásicas ou células endocervicais tem sido considerada como indicador de qualidade do exame, visto que são representativas da Zona de Transformação (ZT), onde a quase totalidade dos cânceres de útero se inicia (FORBES *et al.*, 2002). A ausência de representação da ZT está associada à limitação da visualização da amostra, que prejudica o resultado do exame citopatológico, gerando altos índices de resultados falso-negativos (AMARAL *et al.*, 2006; FRANCO *et al.*, 2006; BASTOS, 2011).

Em relação ao registro de dados, Amaral *et al.* (2008) avaliaram o preenchimento da ficha de requisição do exame citopatológico e concluíram que as variáveis de condições clínicas da mulher tinham taxas de 42% a aproximadamente 73% de campos sem resposta, com destaque para a variável Inspeção do colo (36,82%) e Sinais de doenças sexualmente transmissíveis – DST (55,13%). Cabral (2010), quando explorou o potencial das bases do SISCOLO para relacionamento de registros por

linkage probabilístico, apontou problemas de preenchimento de variáveis sócio demográficas e de condição da mulher como principais limitantes à análise. O problema da falta de preenchimento limita a análise dos dados, como sugerido por Dias *et al.* (2010). Antilla *et al.* (2004) aponta que, dentre as inadequações mais graves dos programas de rastreamento estão deficiências na rotina de registro, acompanhamento e avaliação dos dados e sugere que, sempre que possível, esta avaliação seja considerada no planejamento e monitoramento de programas de rastreamento.

Além dos fatores organizacionais, a condição da mulher também é fator importante na detecção de atipias. A infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV), história de DST, tabagismo, imunossupressão e desequilíbrio da microbiota vaginal são algumas dessas condições mais citadas na literatura (ANJOS *et al.*, 2010; CLIFFORD *et al.*, 2003; ENGBERTS *et al.*, 2007; IARC, 2009; WALBOOMERS *et al.*, 1999).

Contudo, a literatura é limitada no que tange à quantificação da influência de cada um destes fatores na detecção de atipias, quando considerados simultaneamente. Assim, é importante a realização de estudos que busquem modelar o impacto desses fatores utilizando os dados já disponíveis do SISCOLO.

Objetivos

Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é identificar os principais determinantes do processo de detecção de atipias celulares no programa de rastreamento do câncer do colo do útero no estado do Rio de Janeiro, utilizando os dados do SISCOLO.

Objetivos específicos

- a) Realizar análise descritiva da base de dados do SISCOLO referente à produção do exame citopatológico, visando identificar os fatores determinantes do processo de detecção de atipias;
- b) Modelar o conjunto de dados de modo a explicar a presença de atipias celulares;
- c) Otimizar o ajuste do modelo de regressão ao conjunto de dados estudado;
- d) Realizar análise de sensibilidade dos fatores determinantes relacionados à rede de serviços.

CAPÍTULO 2

Fundamentação teórica

2.1- Câncer do colo do útero

O útero é um órgão do aparelho reprodutor feminino que está situado no abdome inferior, posterior à bexiga e anterior ao reto e é dividido em corpo e colo. Essa última parte é a porção inferior do útero e se localiza dentro do canal vaginal. O colo do útero é a porção fibromuscular inferior do órgão, e varia de tamanho e formato de acordo com a idade, paridade e estado hormonal da mulher (BRASIL, 2006a).

O colo do útero é recoberto por epitélios escamoso, glandular e, no início da vida adulta, metaplásico. O epitélio colunar, também denominado glandular, recobre o canal endocervical e uma extensão da ectocérvice, que varia dependendo da idade, estado reprodutivo e hormonal da mulher. No seu limite inferior, o epitélio glandular une-se ao escamoso na junção escamocolunar. A região do colo do útero onde o epitélio glandular é substituído pelo epitélio metaplásico é denominada zona de transformação. Esta região tem alta susceptibilidade à infecção por HPV e por alterações pré-neoplásicas (IARC, 2005). Por isso, é a área do colo do útero onde aproximadamente 90% dos casos de câncer se inicia (FORBES *et al.*, 2002).

Atipias celulares são alterações da forma, da relação núcleo-citoplasma e podem representar anomalias do processo de divisão celular. A presença de células atípicas na superfície do epitélio cervical caracteriza uma lesão precursora do câncer do colo do

útero, geralmente assintomática (IARC, 2005). A depender da proporção da espessura do epitélio que apresenta células maduras e diferenciadas, as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) são categorizadas em graus I, II e III, das quais NIC II e NIC III caracterizam a fase pré-invasiva do câncer (BRASIL, 2011b).

Dentre os fatores associados ao desenvolvimento e evolução do câncer do colo do útero está a infecção por certos tipos oncogênicos do HPV (IARC, 2009). O HPV é transmitido pelo contato sexual, e os fatores de risco estão ligados com o comportamento sexual do indivíduo (IARC, 2009). É consenso que a infecção pelo HPV é o principal fator de risco para o desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto grau do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras (WALBOOMERS *et al.*, 1999), entretanto, a infecção pelo HPV por si só não representa uma causa suficiente para o surgimento dessa neoplasia (CLIFFORD *et al.*, 2003).

O longo tempo necessário ao estabelecimento do câncer do colo útero o torna facilmente detectável e passível de detecção precoce (EUROPEAN COMISSION, 2010; WHO, 2006). A prevenção do câncer do colo do útero e a detecção de lesões precursoras é possível por meio de programas de rastreamento (GOLDIE *et al.*, 2005; WHO, 2006).

2.2- Programa de rastreamento brasileiro

Nas primeiras décadas do século XX, a saúde da mulher foi incorporada às políticas nacionais de saúde no Brasil. No entanto, as ações de saúde eram limitadas às demandas relativas à gravidez e ao parto. As mulheres, organizadas, reivindicaram a necessidade de ações que lhes proporcionassem a melhoria das condições de saúde em todas as fases da vida da mulher, contemplando as particularidades dos diferentes

grupos populacionais e as condições sociais, econômicas, culturais e afetivas, em que esses grupos estivessem inseridos. Neste sentido, em 1984, o Ministério da Saúde elaborou o Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM). O PAISM incluiu ações de educação, prevenção, diagnóstico, tratamento e recuperação, englobando a assistência integral ao câncer de colo de útero e de mama (BRASIL, 2004).

Após participar da VI Conferência Mundial sobre a Mulher, na China, o governo brasileiro assumiu o compromisso de “desenvolver um programa de âmbito nacional visando o controle do câncer do colo do útero no país” (BRASIL, 2002a). Uma equipe de técnicos do Ministério da Saúde, em parceria com organismos nacionais e internacionais, elaborou um estudo piloto denominado Viva Mulher, atendendo 124.440 mulheres entre janeiro de 1997 e junho de 1998 nas cidades de Curitiba, Brasília, Recife, Rio de Janeiro, Belém e no estado de Sergipe, priorizando mulheres entre 35 e 49 anos que nunca haviam feito o exame preventivo ou que estavam sem fazê-lo há mais de três anos (BRASIL, 2002a)¹.

Em agosto de 1998 foi instituído no Brasil o Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo do Útero (BRASIL, 1998), com o objetivo de reduzir as taxas de incidência e de mortalidade e melhorar a qualidade de vida da mulher com câncer do colo do útero. Entre 1999 e 2002, as ações pela oferta de serviços foram ampliadas, com o fortalecimento e a qualificação da rede de atenção básica e a ampliação de centros de referência¹. Em 2005 o Ministério da Saúde lançou a Política Nacional de Atenção Oncológica, que estabeleceu o controle dos cânceres do colo do útero e de mama como componente fundamental a ser previsto nos planos estaduais e municipais de saúde

¹ Fortalecimento da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer. Portal da Saúde, Rio de Janeiro, 19 abr. 2011. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2b_060511.pdf>. Acesso em 08/3/2011.

(BRASIL, 2005a). A importância da detecção precoce dessas neoplasias foi reafirmada no Pacto pela Saúde (BRASIL, 2006c). Assim, o controle do câncer do colo do útero passou a compor os planos de saúde estadual e municipal, como uma das metas prioritárias inseridas no termo de compromisso de gestão, envolvendo as diferentes esferas na responsabilização do controle deste câncer (BRASIL, 2010). Em 2011 foi divulgado um documento intitulado Plano de Ação para o Fortalecimento da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer, que inclui o Fortalecimento do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero com o objetivo de garantir o acesso ao exame preventivo com qualidade a todas as mulheres da população-alvo do programa e qualificar o diagnóstico e o tratamento das lesões precursoras do câncer do colo do útero (BRASIL, 2010).

O método de rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil é o exame citopatológico (exame de Papanicolaou), que deve ser oferecido às mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos e que já tiveram atividade sexual (BRASIL, 2002b). É importante destacar que a priorização de uma faixa etária não significa a impossibilidade da oferta do exame para as mulheres mais jovens ou mais velhas. Na prática assistencial, a anamnese bem realizada para reconhecimento dos fatores de risco envolvidos e do histórico assistencial da mulher é fundamental para a indicação do exame de rastreamento (BRASIL, 2010). A rotina recomendada para o rastreamento no Brasil é a repetição do exame Papanicolaou a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de um ano (BRASIL, 2002a). O teste citopatológico é realizado em uma Unidade de Atenção Primária à Saúde, na ocasião de uma consulta ginecológica ou durante uma ação de rastreio por outro profissional de saúde. Este teste é realizado coletando-se uma amostra de material citológico, sendo

desejável que a amostra contenha os epitélios da Zona de Transformação. Nesta região é onde aproximadamente 90% dos casos de câncer se inicia (FORBES *et al.*, 2002).

As mulheres diagnosticadas com lesões intraepiteliais do colo do útero no rastreamento devem ser encaminhadas à unidade secundária para confirmação diagnóstica e tratamento, segundo as diretrizes clínicas estabelecidas (BRASIL, 2006b). A confirmação diagnóstica é feita por meio do exame histopatológico.

Após a coleta do material citológico, a lâmina é encaminhada ao laboratório onde é, primeiramente avaliada para determinar se será aceita ou rejeitada. A lâmina poderá ser rejeitada por Ausência ou erro de identificação da lâmina e/ou do frasco; Identificação da lâmina e/ou do frasco não coincidente com a do formulário; Lâmina danificada ou ausente; Causas alheias ao laboratório ou Outras causas.

Caso seja aceita, a lâmina é avaliada quanto à adequabilidade para análise citopatológica e, se for classificada como insatisfatória, uma nova coleta deve ser realizada. A insatisfatoriedade da lâmina pode ser justificada por Material acelular ou hipocelular (< 10% do esfregaço) ou leitura prejudicada (> 75% do esfregaço) por presença de sangue; piócitos; artefatos de dessecação; contaminantes externos; intensa superposição celular ou outros fatores.

A lâmina também é avaliada quanto à presença dos epitélios. Os epitélios que podem ser encontrados na amostra são: escamoso (ou ectocervical), glandular (ou endocervical) e/ou metaplásico. Uma amostra satisfatória deve apresentar células em quantidade representativa, bem distribuídas, fixadas e coradas, de tal modo que sua visualização permita uma conclusão diagnóstica (BRASIL, 2006b).

O laudo proveniente da análise da lâmina pelo laboratório é feito utilizando a Nomenclatura Brasileira de Laudos Cervicais (BRASIL, 2006b). As diretrizes do

rastreamento estabelecidas pelo programa foram revistas e atualizadas em 2011 (BRASIL, 2011b), porém, neste trabalho serão descritas e utilizadas as diretrizes anteriores (BRASIL, 2006b), visto que foi analisado um período anterior às atualizações.

Segundo a nomenclatura brasileira vigente durante o período de interesse deste trabalho, os exames podem apresentar os seguintes diagnósticos descritivos: Dentro dos limites da normalidade no material examinado, Alterações celulares benignas ou Atipias celulares.

Quanto às atipias celulares, estas podem estar presentes em:

- Células atípicas de significado indeterminado:
 - Escamosas:
 - Possivelmente não-neoplásicas;
 - Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau.
 - Glandulares:
 - Possivelmente não-neoplásicas;
 - Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau.
 - De origem indefinida:
 - Possivelmente não-neoplásicas;
 - Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau.
- Em células escamosas:
 - Lesão intra-epitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I);
 - Lesão intra-epitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III);

- Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão;
- Carcinoma epidermóide invasor.
- Em células glandulares:
 - Adenocarcinoma *in situ*;
 - Adenocarcinoma invasor: cervical, endometrial e sem outras especificações;
 - Outras neoplasias malignas.

A partir de resultados alterados, as mulheres devem ser encaminhadas a seguir a rotina de rastreamento citológico pertinente. Para os resultados de atipias celulares que apresentam baixo risco (células atípicas de significado indeterminado escamosas possivelmente não neoplásicas e lesão intra-epitelial de baixo grau, compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I), a conduta preconizada é a repetição de um exame citopatológico após seis meses para observar o comportamento da atipia. Caso o resultado do exame citopatológico de repetição seja negativo, recomenda-se o seguimento da rotina de rastreamento (realização trienal do exame após dois resultados anuais consecutivos negativos). Caso o resultado do exame citopatológico de repetição seja positivo, é recomendada a realização imediata de uma colposcopia (BRASIL, 2002b).

Para células atípicas de significado indeterminado escamosas possivelmente não neoplásicas, a citologia de repetição positiva é considerada como sendo qualquer atipia igual ou mais grave, enquanto que para lesão intra-epitelial de baixo grau, citologia positiva é considerada como qualquer atipia celular.

Para resultados de atipias de alto risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero a conduta preconizada é a investigação imediata por meio de uma colposcopia, seguida de uma biópsia ou retirada da área de atipia para análise histopatológica caso a lesão seja confirmada. Caso não seja confirmada a lesão a conduta recomendada vai depender do tipo de atipia observada no exame citopatológico. Pode seguir a revisão de lâmina (quando a atipia é célula escamosa atípica de significado indeterminado, quando não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau), a coleta de canal (quando a atipia é célula glandular atípica de significado indeterminado, possivelmente não neoplásica ou não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau), a nova coleta citológica em três meses, quando a atipia é célula atípica de origem indefinida de significado indeterminado (possivelmente não neoplásica ou não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau).

Se o resultado sugerir a presença de lesão intraepitelial de alto grau, a conduta preconizada é a realização de colposcopia imediata. Quando a colposcopia é satisfatória, com achado anormal compatível com a citologia, restrito à ectocérvice ou até o primeiro centímetro do canal endocervical, é recomendado o tratamento através de procedimento excisional realizado ambulatorialmente, nas unidades de nível de atendimento secundário – prática chamada “Ver e Tratar” (KATTUKARAN *et al.*, 2002). O objetivo desta estratégia é facilitar o acesso das mulheres ao tratamento, diminuindo a ansiedade, as possibilidades de perdas no seguimento e os custos da assistência (SADAN *et al.*, 2007).

Se as atipias encontradas forem sugestivas de lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir micro-invasão; Carcinoma epidermóide microinvasor; Adenocarcinoma *in situ* ou Adenocarcinoma invasor (cervical, endometrial, sem outras

especificações), a colposcopia também é a conduta preconizada. Para estes casos, diante de uma colposcopia sem lesão, recomenda-se a realização de uma conização, que é um procedimento cirúrgico, no qual um fragmento de tecido em forma de cone é removido do colo do útero para exame histopatológico. Sendo confirmada a presença de lesão pré-invasiva, o procedimento poderá ser considerado terapêutico.

O controle de qualidade do exame preventivo do colo do útero e o fornecimento dos dados informatizados dos formulários de requisição dos procedimentos de citopatologia e histopatologia são realizados por meio do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero. Ferramenta gerencial, o SISCOLO é composto por dois módulos operacionais: o módulo laboratório – registra os dados referentes aos procedimentos de citopatologia, histopatologia e monitoramento externo da qualidade – e o módulo coordenação, que registra as informações de seguimento das mulheres que apresentam resultados de exames alterados (BRASIL, 2011b). Os dados gerados pelo sistema permitem estimar a cobertura da população-alvo, a qualidade dos exames, a prevalência das lesões precursoras e a situação do seguimento das mulheres com exames alterados, dentre outros dados que podem produzir informações relevantes ao acompanhamento e melhoria das ações de rastreamento, diagnóstico e tratamento¹.

Para fins do presente estudo, foi utilizado o módulo de produção de exames citopatológicos da base do SISCOLO. O formulário de requisição do exame citopatológico (Anexo 1) está disponível nas Unidades de Atenção Primária à Saúde e nas Unidades Secundárias que tratam as lesões precursoras. O formulário de requisição exame histopatológico está disponível nas Unidades Secundárias de Saúde que tratam as lesões precursoras.

¹ Fortalecimento da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer. Portal da Saúde, Rio de Janeiro, 19 abr. 2011. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2b_060511.pdf>. Acesso em 08/3/2011.

2.3- Regressão logística

Os Modelos Lineares Generalizados (MLG) foram propostos por Nelder e Wedderbur (1972) como uma síntese de diversos modelos cuja resposta obedece à família exponencial de distribuições e a solução é realizada com base na verossimilhança. Os MLG são formados por uma componente aleatória, que identifica a distribuição de probabilidade da variável resposta; uma componente sistemática, que é caracterizada por uma função de ligação e uma combinação linear das variáveis preditoras.

Dentre os MLG, o modelo de regressão logística é usado quando a análise de dados procura descrever a relação entre uma variável resposta dicotômica e uma ou mais variáveis preditoras, que podem ser métricas ou não-métricas. Na regressão logística a função de ligação é a transformação logit $g(x)$ (Equação 1) (HOSMER e LEMESHOW, 2000), que produz uma função linear das variáveis preditoras $\{x_1, x_2, \dots, x_p\}$.

$$g(x) = \ln \left[\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} \right] = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_2 x_2 + \beta_p x_p, \quad (\text{Equação 1})$$

, onde $\pi(x)$ é definido pela probabilidade de sucesso do evento condicionada aos valores atribuídos às variáveis preditoras, ou $P(Y=1 | x)$.

Essa função linear também é composta pelos coeficientes, ou parâmetros, do modelo $\{\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p\}$. Estes parâmetros desconhecidos serão estimados pelo método da

máxima verossimilhança, que é desenvolvido a partir de uma função de verossimilhança (Equação 2).

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n \pi(x_i)^{y_i} [1 - \pi(x_i)]^{1-y_i}, \quad (\text{Equação 2})$$

onde y_i representa o valor da variável resposta e x_i representa o valor da variável preditora do i -ésimo objeto de observação em que $i = 1, 2, \dots, n$.

A estimativa dos parâmetros do modelo é obtida através da maximização da função de verossimilhança. Usualmente, para facilitar a obtenção das derivadas, toma-se o *log* da verossimilhança (Equação 3). As equações resultantes (Equações 4 e 5) em geral não têm solução analítica, por isso é necessário um método iterativo, como por exemplo o método de Newton Raphson.

A partir da estimação dos parâmetros $\{\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p\}$, é possível estimar $\pi(x)$ e, assim, define-se o modelo logístico.

$$l(\beta) = \ln [L(\beta)] = \sum_{i=1}^n \{ y_i \ln [\pi(x_i)] + (1 - y_i) \ln [1 - \pi(x_i)] \} \quad (\text{Equação 3})$$

$$\sum_{i=1}^n [y_i - \pi(x_i)] = 0 \quad (\text{Equação 4})$$

$$\sum_{i=1}^n x_{ij} [y_i - \pi(x_i)] = 0 \quad (\text{Equação 5})$$

Os parâmetros resultantes do modelo logístico podem ser expressos em termos de razão de chances (RC). A RC é uma medida de associação entre a variável dependente e as preditoras, representada pela exponenciação direta do coeficiente (BLAND, 2000). Diante de termos de interação no modelo, a RC das variáveis que os compõem não tem interpretação direta. O impacto dessas variáveis deve ser calculado segundo a Equação 6.

$$e^{\beta_1} = e^{\beta_0 + \beta^*}, \quad (\text{Equação 6})$$

onde:

- β_0 é o coeficiente da a variável quando não há interação;
- β^* é o coeficiente do termo de interação;
- β_1 é o coeficiente que representa o impacto da interação entre as variáveis.

A significância estatística dos coeficientes estimados reflete no ajuste da estimação do modelo, e pode ser testada pela razão de verossimilhança. O método de regressão logística possibilita a maximização da probabilidade de que um evento ocorra e o valor da probabilidade é usado quando se calcula uma medida de ajuste geral do modelo, o valor de verossimilhança (L). O ajuste da estimação do modelo é mensurado com o valor de $-2\log(L)$, ou *deviance*. Quanto menor o $-2\log(L)$, melhor o ajuste.

Para definir o ajuste do modelo foi utilizado o Critério de Informação de Akaike, AIC, em inglês Akaike Information Criterion (AKAIKE, 1974). Esta é uma medida da qualidade do ajuste do modelo baseada no número de parâmetros e na máxima

verossimilhança entre os valores reais e os valores previstos da variável dependente (HAIR, 2006; XIN e XIAO, 2009).

O modelo resultante pode ser avaliado pelo exame da sua precisão preditiva, por meio do cálculo da sua sensibilidade (Equação 7) e da sua especificidade (Equação 8).

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{Verdadeiros Positivos}}{\text{Verdadeiros Positivos} + \text{Falsos Negativos}} \quad (\text{Equação 7})$$

$$\text{Especificidade} = \frac{\text{Verdadeiros Negativos}}{\text{Verdadeiros Negativos} + \text{Falsos Positivos}} \quad (\text{Equação 8})$$

CAPÍTULO 3

Material e Métodos

3.1- Descrição da fonte de dados e seleção da amostra

A fonte primária dos dados utilizados neste estudo é a base de dados do SISCOLO. Os dados são oriundos do preenchimento e posterior digitação do formulário de “Requisição de Exame Citopatológico – Colo do Útero” (Anexo 1) e referem-se a resultados de exames citopatológicos, classificados de acordo com a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Conduas Preconizadas (BRASIL, 2006b).

Os dados, referentes ao período de junho de 2006 a dezembro de 2009, foram disponibilizados pela Coordenação Estadual do Programa Viva Mulher da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro à equipe de pesquisa do Programa de Engenharia Biomédica. Estes dados estavam organizados em arquivos mensais, que foram exportados para o formato *Data Base File* (DBF) e consolidados em um único arquivo no trabalho de dissertação de (BASTOS 2011). A partir da série histórica disponibilizada, foi feito um recorte referente ao período de janeiro a dezembro de 2007, para contemplar qualquer alteração sazonal dos dados. Neste conjunto de dados não constavam quaisquer informações que pudessem identificar a usuária do programa de rastreamento.

A amostra selecionada continha 85 variáveis relativas à identificação da unidade de saúde e do laboratório, adequabilidade da amostra, informações coletadas na anamnese, informações sobre as condições clínicas e sócio demográficas da mulher e

resultados do exame. Deste conjunto inicial foram selecionadas, em uma primeira abordagem, as variáveis preditoras com potencial relevância para a caracterização do problema, tendo por base a literatura.

Foram excluídos da amostra inicial os registros dos exames citopatológicos para os quais a idade da mulher era inferior a 12 anos e o resultado do exame era carcinoma epidermóide invasor, adenocarcinoma invasor ou outras neoplasias. Apesar de o objetivo do programa de rastreamento também enquadrar a detecção de câncer, este trabalho se propõe a identificar os determinantes da detecção de atipias, visto que as falhas no processo de detecção não inviabilizam o diagnóstico das lesões em fase avançada.

Do conjunto de dados resultante, foi selecionada uma amostra aleatória de 9,5%, visto que uma amostra representativa é suficiente para a modelagem dos dados. Foi realizada uma análise de preenchimento (utilizando 55% de preenchimento das variáveis como ponto de corte) e consistência dos dados desta amostra e do recorte inicial, com o objetivo de verificar a representatividade da amostra a ser usada no modelo.

3.2- Variável dependente

A variável resposta deste estudo é “presença de atipias celulares”. As atipias, de forma geral, podem ocorrer em tipos diferentes de células, ocasionando diferentes alterações. Neste trabalho, considerou-se a resposta de interesse quando da presença de atipias celulares em células escamosas (exceto quando classificadas como carcinoma epidermóide invasor) e glandulares (somente quando eram classificadas como

adenocarcinoma *in situ*), além de células atípicas de significado indeterminado (em células escamosas, glandulares e de origem indefinida), de acordo com a classificação proposta pela Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Conduas Preconizadas (BRASIL, 2006b). Foi considerada a “presença de atipias celulares” quando de quaisquer combinações de resultados que caracterizassem alteração, desde que não fosse câncer ou inflamação.

Para a criação da variável resposta foram utilizadas as variáveis “células atípicas de significado indeterminado - escamosas”, “células atípicas de significado indeterminado – de origem indefinida”, “células atípicas de significado indeterminado - glandulares”, “atipias em células escamosas” e “atipias em células glandulares” da base de dados do SISCOLO. A variável resposta é binária.

3.3- Variáveis preditoras

Algumas variáveis selecionadas como preditoras para o modelo necessitaram ser recodificadas e serão descritas nesta seção; as demais serão descritas no capítulo 4.

Para caracterizar a adequabilidade da amostra no modelo foi utilizada uma variável binária denominada “presença de elementos celulares representativos da ZT”. Esta variável foi definida por BASTOS (2011), assumindo valor [1] quando a amostra apresenta pelo menos um dos tipos de epitélios: glandular ou metaplásico; e valor [0] quando apresenta apenas células escamosas.

Conforme observado na literatura, a produção de um laboratório influencia de forma significativa a qualidade do exame. Com vistas a avaliar o impacto da produção foi criada a variável denominada “laboratório de referência”, para a qual foi atribuído o valor [1] ao laboratório de maior produção (responsável por aproximadamente 40% dos

exames) e o valor [0] aos demais, visto que cada um dos demais laboratórios apresentava menos de 5% da produção de exames do conjunto de dados.

O conjunto de dados também era composto por dez variáveis que indicavam a presença de microrganismos na amostra coletada durante o exame citopatológico. Estas variáveis são fatores que podem influenciar a qualidade da amostra na lâmina e representar possíveis fatores de confusão para o resultado do exame. Seguindo recomendação de especialista clínico e patologista, as dez variáveis foram agrupadas em três variáveis elas:

- “Presença de microrganismos relacionados a DST” compreendeu as variáveis “Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de Gardnerella/Mobiluncus)”, “*Candida sp*”, “*Trichomonas vaginalis*” e “Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes”;
- “Presença de outros microrganismos”, compreendeu as variáveis “Sugestivo de *Chlamydia sp*”, “*Actinomyces sp*” e “Outros microrganismos”;
- “Ausência de microrganismos da microbiota vaginal”, compreendendo as variáveis “*Lactobacillus sp*”, “Outros bacilos”, “Cocos”.

Para caracterizar a condição da mulher foram utilizadas as variáveis do módulo de anamnese do formulário de requisição de exame. Estas variáveis foram dicotomizadas, de modo que às categorias “não”, “não sabe” e “em branco” foi atribuído o valor [0].

3.4 - Modelagem dos dados

Para a modelagem do conjunto de dados foi utilizada a análise de regressão logística, aplicando o método de seleção por eliminação retroativa para identificar as variáveis significantes, sendo usado o nível de 1% de significância para o modelo. A eliminação retroativa consiste em eliminar as variáveis preditoras, uma a uma, a cada iteração, a partir do modelo completo, até que se obtenha um conjunto de variáveis que gere um modelo com melhor ajuste (HOSMER e LEMESHOW, 2000).

Para a construção do modelo de predição, foram ainda verificadas possíveis interações entre as variáveis anteriormente selecionadas, mantendo-se os termos de interação ao nível de significância de 1%.

Foram calculadas as razões de chance das variáveis e dos termos de interação que compunham o modelo, sendo utilizados intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

A seguir, foram calculadas a sensibilidade e a especificidade, com vistas a avaliar o poder preditivo do modelo. A determinação dos valores de sensibilidade e especificidade depende, no entanto, do critério de diagnóstico ou de um valor de corte, que representa a probabilidade acima da qual a observação é classificada como pertencente ao grupo de interesse.

O ponto de corte usualmente aplicado em modelos de regressão logística é de 0,5. Tal ponto, contudo, pode ser ajustado de acordo com a distribuição da variável dependente, visando maximizar a sensibilidade e a especificidade do modelo simultaneamente (GAVIN *et al.*, 2003). Assim, um ponto de corte fixa um par sensibilidade/especificidade que pode ser representado como valores de coordenadas de um plano cartesiano, gerando o gráfico designado por curva característica de operação

do receptor, do inglês *Receiver Operating Characteristic* – ROC (HANLEY e MCNEIL, 1982).

Dada a distribuição atípica da variável resposta, onde a categoria de interesse era representada por aproximadamente 4% das observações, foi aplicada uma curva ROC para possibilitar a visualização da capacidade de discriminação das observações.

Foi realizada uma análise de sensibilidade para os fatores “laboratório de referência” e “presença de elementos celulares representativos da ZT”, tendo por objetivo avaliar a influência destes fatores sobre o processo de detecção de atipias celulares. A análise de sensibilidade é definida como uma técnica que estuda o efeito que a variação que um dado preditor pode ocasionar no resultado de interesse (KARNAVAS *et al.*, 1993). Nesta análise, simulou-se o aumento da frequência de lâminas onde se observa a “presença de elementos celulares representativos da ZT” (de 43,80% para 62,59%), que representa a simulação da melhora na qualidade da coleta de material citológico. Para que a simulação se tornasse compatível com as características do programa de rastreamento, a representatividade da variável “laboratório de referência” foi aumentada simultaneamente (de 59,81% para 85,49%) e os parâmetros do modelo foram mantidos.

Para a análise exploratória e modelagem dos dados, foi utilizado o software R versão 2.11.1, de domínio público.

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem Anna Nery/Hospital Escola São Francisco de Assis da Universidade Federal do Rio de Janeiro, tendo sido aprovado com o protocolo nº 079/2011 (Anexo 2).

CAPÍTULO 4

Resultados

Do conjunto inicial de 85 variáveis, 39 foram consideradas relevantes para a construção do modelo. A análise de consistência e do preenchimento dessas (39) variáveis resultou em 27 fatores. O processo de recodificação desses 27 variáveis resultou em 18 variáveis, descritas no Quadro 1. As 18 variáveis serão utilizadas na construção do modelo.

Na análise comparativa dos dados da amostra inicial e da amostra aleatória, a média de idade das mulheres na amostra foi de 39,02 anos (IC 95% 38,91 – 39,13) tendo sido semelhante à média de idade das mulheres no conjunto original de dados, 38,74 anos (IC 95% 38,70 – 38,95), visto a sobreposição dos intervalos de confiança. Em relação à distribuição das demais variáveis, variou de 0,006% a 0,320% na comparação entre a amostra e o conjunto original de dados. A Tabela 1 caracteriza a população e a amostra do estudo.

Quadro 1 – Descrição dos nomes do módulo e nome da variável no formulário e nome das variáveis no modelo.

Módulo^a	Nome da variável no formulário	Nome da variável no modelo
I	Laboratório de análise	Laboratório de referência
II	Escamoso Glandular Metaplásico	Presença de elementos celulares representativos da ZT
III	Realização de exame anterior Uso de contraceptivo oral Tratamento por radioterapia Sangramento após relações sexuais Sinais de DST Uso de DIU Gravidez	Realização de exame anterior Uso de contraceptivo oral Tratamento por radioterapia Sangramento após relações sexuais Sinais de DST Uso de DIU Gravidez
IV	Idade	Idade
V	Lactobacillus SP Outros bacilos Cocos	Ausência de microrganismos da microbiota vaginal
	Sugestivo de Chlamydia SP Actinomyces SP Outros microrganismos	Presença de outros microrganismos
	Bacilos supracitoplasmáticos Candida SP Trichomonas vaginalis Efeito compatível com Herpes	Presença de microrganismos relacionados a DST
	Inflamação Metaplasia escamosa imatura Reparação Atrofia com inflamação Outras alterações celulares benignas	Inflamação Metaplasia escamosa imatura Reparação Atrofia com inflamação Outras alterações celulares benignas

Fonte: Requisição de Exame Citopatológico – Colo do Útero, versão xxx. **a** módulos do formulário de requisição. (I) Identificação da unidade de saúde e do laboratório; (II) Adequabilidade da amostra; (III) Condições da mulher relatadas durante a anamnese; (IV) Sócio-demográficas; (V) Condições clínicas detectadas no exame citopatológico

Tabela 1 – Comparação da frequência de ocorrência (%) das variáveis categóricas entre o conjunto de dados inicial e na amostra aleatória.

Variáveis	Frequência (%)	
	Conjunto de dados inicial n=690.125	Amostra aleatória n=65.535
Laboratório de referência	43,9	43,8
Presença de elementos celulares representativos da ZT	60,0	59,8
Realização de exame anterior	61,2	61,0
Gravidez	1,5	1,5
Uso de contraceptivo oral	7,4	7,4
Sangramento após relações sexuais	0,9	0,8
Sinais de Doença Sexualmente Transmissível	1,5	1,5
Presença de metaplasia escamosa imatura	4,8	4,8
Presença de outras alterações celulares benignas	10,3	10,3
Presença de microrganismos relacionados a DST	24,3	24,3
Ausência de microrganismos da microbiota vaginal	23,5	23,2
Presença de atipias celulares	4,5	4,4

Fonte: Sistema de Informações do Câncer do Colo do Útero do Estado do Rio de Janeiro.

As variáveis “gravidez”, “uso de contraceptivo oral”, “sangramento após relações sexuais” e “sinais de Doença Sexualmente Transmissível” não foram excluídas do modelo apesar de apresentarem preenchimento inferior a 55%, uma vez que elas foram consideradas como muito relevantes para o problema. Assim foi construído o modelo logístico inicial, que levou em consideração todas as 18 variáveis selecionadas, bem como os termos de interação entre elas. A Tabela 2 apresenta as RC e IC 95% para os coeficientes dos fatores significativos do modelo inicial, que incluiu termos de interação.

Ao analisar as variáveis que compuseram os termos de interação do modelo logístico inicial, observou-se frequência de ocorrência de 93,0%; 90,3%; 89,4% e 84,5%, respectivamente para as variáveis “gravidez”, “uso de DIU”, “sangramento após

relações sexuais” e “sinais de DST”, em função da variável “laboratório de referência”, o que caracterizou um viés de preenchimento destas variáveis. Usando a variável “uso de contraceptivo oral” como exemplo, observa-se que o impacto desta variável sobre a detecção é menor quando se relaciona ao laboratório de referência – RC=4,020 (IC 95% 2,512 – 6,417) vs. RC=12,443 (IC 95% 9,849 – 15,655). Esta variação também pode ser observada para as demais variáveis.

Tabela 2 – Razão de chances e os respectivos intervalos de confiança das variáveis no modelo logístico inicial.

Variáveis preditoras	RC	IC 95%
Intercepto	0,010	0,009 – 0,012
Laboratório de referência (LR)	3,570	3,246 – 3,929
Presença de elementos celulares representativos da ZT	3,934	3,517 – 4,412
Idade	0,985	0,982 – 0,988
Gravidez	6,535	3,265 – 12,350
Uso de contraceptivo oral	12,443	9,849 – 15,655
Sangramento após relações sexuais	9,205	4,829 – 17,344
Sinais de Doença Sexualmente Transmissível	12,337	8,370 – 18,096
Metaplasia escamosa imatura	2,152	1,861 – 2,481
Presença de outras alterações celulares benignas	2,306	2,030 – 2,615
Presença de microrganismos relacionados a DST	0,646	0,582 – 0,718
Ausência de microrganismos da microbiota vaginal	2,102	1,904 – 2,320
LR e Gravidez	3,064	2,357 – 3,993
LR e Uso de contraceptivo Oral	4,020	2,512 – 6,417
LR e Sangramento após relações sexuais	3,952	1,972 – 8,301
LR e Sinais de Doença Sexualmente Transmissível	5,163	2,554 – 10,499

A identificação do viés de preenchimento motivou a retirada dessas variáveis do modelo, resultando no modelo logístico final, que é descrito na Tabela 3.

Tabela 3 – Razão de chances e os respectivos intervalos de confiança das variáveis no modelo logístico final.

Variáveis preditoras	RC	IC 95%
Intercepto	0,014	0,012 – 0,017
Laboratório de referência	2,827	2,596 – 3,082
Presença de elementos celulares representativos da ZT	3,897	3,489 – 4,364
Idade	0,983	0,980 – 0,986
Metaplasia escamosa imatura	2,196	1,910 – 2,518
Presença de outras alterações celulares benignas	2,242	1,981 – 2,533
Presença de microrganismos relacionados a DST	0,630	0,568 – 0,699
Ausência de microrganismos da microbiota vaginal	2,165	1,964 – 2,386

Visto as características identificadas nos modelos supracitados, será adotado, para fins de análise e descrição dos resultados, o modelo logístico final.

As variáveis “presença de elementos celulares representativos da ZT”, “metaplasia escamosa imatura”, “presença de outras alterações celulares benignas” e “ausência de microrganismos da microbiota vaginal” apresentaram RC superior a 1, sendo significativas no processo de detecção de atipias celulares. A RC da variável “presença de microrganismos relativos a DST” indica, no entanto, a redução da característica de interesse do estudo. Dado que a variável “idade” é numérica, a RC indica que a chance de detecção de atipias é reduzida em 1,7% a cada ano de idade da mulher.

Na Figura 1 está apresentada a curva ROC obtida, destacando-se o ponto de corte tradicional e o ponto de corte sugerido para o conjunto de dados do estudo. Utilizando-se o ponto de corte tradicional (0,5) a sensibilidade e especificidade do modelo são 1,71% e 99,90%, respectivamente.

O uso do ponto de corte sugerido (0,045) promoveu a maximização da sensibilidade (73,0%) e da especificidade (66,8%) do modelo.

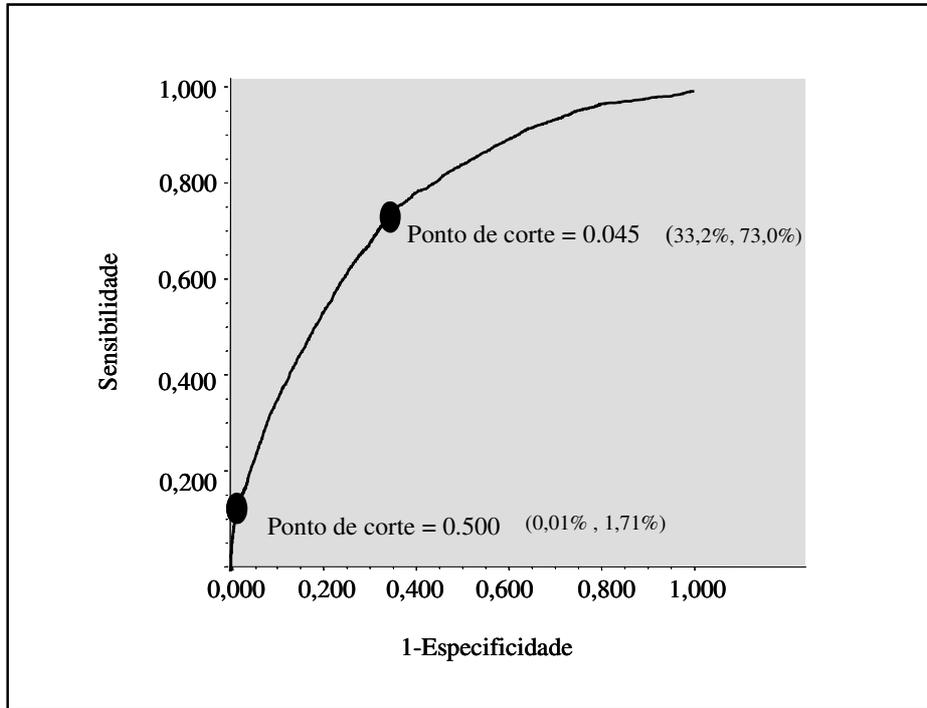


Figura 1 – Curva ROC usada para definir o ponto de corte adotado para avaliar a capacidade de predição do modelo final.

Para a realização da análise de sensibilidade, considerou-se a alteração de 43,80% para 62,59% na frequência da variável “presença de elementos celulares representativos da ZT” e alteração de 59,81% para 85,49% na frequência da variável “laboratório de referência”. Esta análise resultou no aumento de 46,4% na frequência da variável “presença de atipias celulares” na amostra (Figura 2).

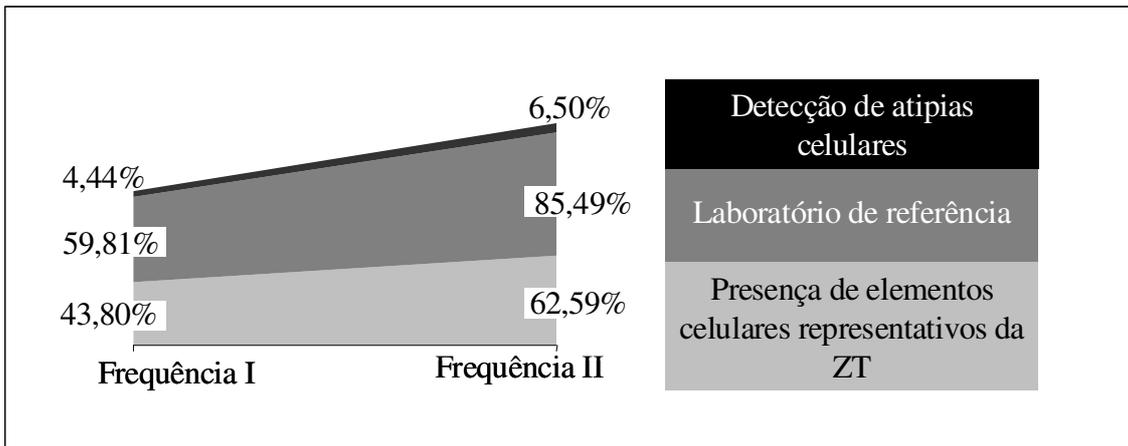


Figura 2 – Variação das frequências das variáveis submetidas à análise de sensibilidade. Frequência I refere-se à frequência original; Frequência II refere-se à frequência utilizada para a simulação.

CAPÍTULO 5

Discussão

O presente estudo utilizou um modelo de regressão logística para identificar os determinantes do processo de detecção de atipias celulares, dentre os fatores presentes na base de dados do SISCOLO. No modelo destaca-se a magnitude do impacto que os fatores organizacionais (“presença de elementos representativos da ZT” e “laboratório de referência”) apresentam.

A escala de produção de um laboratório é apontada como uma característica relevante para a qualidade da leitura das lâminas (BRASIL, 2010). A Organização Mundial da Saúde recomenda que “cada laboratório processe de 20 mil a 30 mil exames anuais para manter experiência aceitável” (MILLER *et al.*, 2000). A detecção de atipias, lesões precursoras e do câncer cervical por meio do exame citopatológico é realizada com base em critério subjetivo de inspeção visual, o que requer atenção, experiência e qualificação técnica adequada do citopatologista (PEREIRA *et al.*, 2006). Assim, é possível inferir a importância da padronização dos critérios diagnósticos utilizados nos laboratórios de análise das lâminas (DENNY, 2012). A atenção à qualidade dos laboratórios e a padronização das ações neste âmbito é prevista pelo Plano de Ação para Redução da Incidência e Mortalidade por Câncer do Colo do Útero do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010).

Maeda *et al.* (2004) destacam a necessidade do controle da qualidade dos laboratórios para a redução dos índices de resultados falso-negativos e falso-positivos e apontam fatores essenciais ao alcance deste objetivo. Segundo estes autores, os

laboratórios devem dispor de: programa de controle de qualidade interno e externo, programa permanente de capacitação e reciclagem, monitoramento de procedimentos de coleta, fixação e transporte de material citológico e laboratório revisor, indicado por órgão competente ou por laboratório de referência da região.

Bastos (2011), ao realizar uma análise da produção de exames citopatológicos por municípios do estado do Rio de Janeiro, verificou maior detecção de atipias e homogeneidade para os municípios que eram atendidos pelo laboratório de maior produção da região.

Outro fator organizacional apontado no modelo como determinante do processo de detecção de atipias é a “presença de elementos celulares representativos da ZT”. No estudo de Bastos (2011), foi estimada a razão entre a presença de elementos celulares representativos da ZT e a detecção de atipias, com chance de detecção de atipias de, aproximadamente, cinco vezes maior quando da presença destes elementos. Mintzer *et al.* (1999) também sugerem associação significativa destes elementos na detecção de anormalidades citológicas. Ao utilizarmos o modelo de regressão, foi possível dimensionar o impacto deste fator sobre a detecção de atipias controlando por outros fatores. Ainda assim, foi observada uma razão de chance de aproximadamente 4.

A distribuição de frequência da variável resposta poderia representar uma limitação à capacidade de predição do modelo. No entanto, o ajuste realizado no ponto de corte de 0,500 para 0,045 permitiu a superar esta limitação, que é observada no gráfico da curva ROC.

A análise de sensibilidade, realizada no escopo deste trabalho, mostrou que a frequência de detecção aumentaria significativamente (46,4%), se os fatores relacionados à organização do serviço tais como “laboratório de referência” e “presença

de elementos representativos da ZT”, tivessem suas frequências de ocorrência aumentadas no conjunto de dados. Portanto, que tais fatores são determinantes da efetividade do processo de detecção de atipias celulares do câncer do colo do útero.

No que tange à história natural do câncer do colo do útero, a detecção de atipias celulares e lesões precursoras está intimamente relacionada à condição da mulher (HANSEN *et al.*, 2011; IARC, 2005; LIMA *et al.*, 2006). Algumas dessas condições são investigadas durante o exame citopatológico no programa de rastreamento brasileiro. Neste estudo foi observado o impacto da presença de metaplasia escamosa imatura e outras alterações celulares benignas sobre o processo de detecção.

Alterações consequentes do desequilíbrio da microflora da região vaginal vêm sendo relacionadas ao aumento da susceptibilidade a infecções sexualmente transmitidas (ENGBERTS *et al.*, 2007). Segundo Clarke *et al.* (2012), o aumento do pH nesta região consequente da ausência de microrganismos protetores, como *Lactobacillus sp.*, apresenta associação positiva ao risco de desenvolvimento de alterações cervicais. Neste estudo a ausência de microrganismos da microbiota vaginal normal (*Lactobacillus sp.*, Cocos e Outros bacilos) foi associada à maior chance de detecção de atipias celulares, corroborando com os estudos mencionados.

Por outro lado, o modelo mostrou que a variável “presença de microrganismos relativos a DST” influencia na redução da detecção de atipias (RC= 0,630). Tal fato sugere que os sintomas oriundos da ação destes microrganismos podem mascarar o diagnóstico de alterações dos epitélios cervicais (BOYLE e SMITH, 1999; BRASIL, 2005b).

Como apontado na literatura, o registro das informações também pode influenciar na avaliação do desempenho do programa. Neste estudo, problemas de

registro foram observados para as variáveis “gravidez”, “uso de DIU”, “sangramento após relações sexuais” e “sinais de DST”. Essas variáveis apresentam um preenchimento significativamente maior para o “laboratório de referência” em função do comprometimento deste laboratório com o registro desses dados. Este fato representou uma limitação para a utilização dessas variáveis no modelo.

Um sistema de informação precisa de padronização e preenchimento suficiente para que forneça informações robustas (AMARAL *et al.*, 2006; ANTTILA *et al.*, 2004; DIAS *et al.*, 2010; NOBRE e LOPES NETO, 2009). Uma base de dados consistente é uma importante ferramenta para avaliação de programas de rastreamento (NOBRE e LOPES NETO, 2009; SPAYNE *et al.*, 2007). Assim, é necessário ações de capacitação das equipes de preenchimento dos dados e de monitoramento da qualidade dos dados da base.

Apesar das limitações do estudo, foi possível construir modelo de regressão capaz de quantificar o impacto dos fatores determinantes para o processo de detecção de atipias utilizando os dados do SISCOLO. Dentre esses fatores destacam-se os organizacionais. Desta forma, o modelo pode ser utilizado no monitoramento do programa de rastreamento, de forma a direcionar as ações de gestão.

Nas últimas décadas as ações governamentais enfatizaram o aumento da cobertura populacional do exame de Papanicolaou. No entanto, os achados deste estudo sugerem a necessidade de melhorar a qualidade do serviço prestado, tornando as ações de rastreamento mais efetivas, antes de se ampliar a cobertura.

REFERÊNCIAS

- AKAIKE, H., 1974, "A new look at the statistical model identification", **IEEE Transactions on Automatic Control**, v. 19, n. 6, p. 716-723. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=1100705>>. Acesso em: 19/6/2012.
- AMARAL, R. G., MANRIQUE, E. J. C., GUIMARÃES, J. V. *et al.*, 2008, "Influência da adequabilidade da amostra sobre a detecção das lesões precursoras do câncer cervical", **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 11. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008001100005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 19/6/2012.
- AMARAL, R. G., RIBEIRO, A. A., MIRANDA, F. A. *et al.*, 2006, "Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero", **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, n. 1, p. 3-6.
- ANJOS, S. J. S. B., VASCONCELOS, C. T. M., FRANCO, E. S. *et al.*, 2010, "Fatores de risco para câncer de colo do útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 44, n. 4, p. 912-920, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342010000400008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 19/7/2012.
- ANTTILA, A., RONCO, G., CLIFFORD, G. *et al.*, 2004, "Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries", **British Journal of Cancer**. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.bjc.6602069>>. Acesso em: 14/6/2012.

ARBYN, M., CASTELLSAGUE, X., DE SANJOSE, S. *et al.*, 2011, "Worldwide burden of cervical cancer in 2008", **Annals of Oncology**, v. 22, n. 12, p. 2675-2686. Disponível em: <<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/annonc/mdr015>>. Acesso em: 14/6/2012.

BASTOS, E. A., 2011, **Estimativa da efetividade do programa de rastreamento do câncer do colo do útero no estado do Rio de Janeiro**. Dissertação de Mestrado, Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia, COPPE/UFRJ, Programa de Engenharia Biomédica, Rio de Janeiro.

BLAND, J. M., 2000, "Statistics Notes: The odds ratio", **BMJ**, v. 320, n. 7247, p. 1468-1468. Disponível em: <<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.320.7247.1468>>. Acesso em: 19/6/2012.

BOYLE, D. C. M., SMITH, J. R., 1999, "Infection and cervical intraepithelial neoplasia", **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 9, n. 3, p. 177-186. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1046/j.15251438.1999.99007.x>>. Acesso em: 19/6/2012.

BRASIL, 1998, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro, Portaria 3.040 de 21 de junho de 1998, institui o Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo do Útero. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/portarias/port98/GM/GM-3040.htm>>. Acesso em: 19/6/2012.

BRASIL, 1999, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro, Portaria 408 de 30 de agosto de 1999, institui o Sistema de Informação do Câncer de Colo do Útero.

BRASIL, 2002a, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (INCA), "Viva Mulher: Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama, câncer do colo do útero, informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas", Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL, 2002b, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (INCA), "Normas e Recomendações do INCA, Periodicidade de Realização do Exame Preventivo do Câncer do Colo do Útero", **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 1, pp. 13-15.

BRASIL, 2004, Ministério da Saúde, "Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: princípios e diretrizes", Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL, 2005a, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro, Portaria 2.439/GM, de 08 de dezembro de 2005, institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-2439.htm>>.

BRASIL, 2005b, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (INCA), "Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis - DST", Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL, 2006a, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (INCA), "Controle dos cânceres do colo do útero e da mama". Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL, 2006b, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Coordenação de Prevenção e Vigilância, "Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas: recomendações para profissionais de saúde". 2ª ed., Rio de Janeiro: INCA.

BRASIL, 2006c, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro, Portaria 399/GM, de 22 de fevereiro de 2006, divulga o Pacto pela Saúde 2006 –Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do Referido Pacto. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0399_22_02_206.html>

BRASIL, 2010, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer (INCA), "Plano de ação para redução da incidência e mortalidade por câncer do colo do útero:

sumário executivo, programa nacional de controle do câncer do colo do útero", Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL, 2011a, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer (INCA), "Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil", Rio de Janeiro: INCA.

BRASIL, 2011b, Ministério da Saúde, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Instituto Nacional de Câncer (INCA), "Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero". Rio de Janeiro: INCA.

BRASIL, 2012, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Atlas de mortalidade por câncer. Disponível em: <<http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>>, Acesso em: 07/4/2012.

CABRAL M. D. B., 2010, Proposta de relacionamento probabilístico dos registros da base de dados do programa de rastreamento do câncer do colo do útero. Tese de Doutorado, Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia, COPPE/UFRJ, Programa de Engenharia Biomédica, Rio de Janeiro.

CLARKE, M. A., RODRIGUEZ, A. C., GAGE, J. C. *et al.*, 2012, "A large population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection", **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 33. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/33>>. Acesso em: 14/6/2012.

CLIFFORD, G. M., SMITH, J. S., AGUADO, T. *et al.*, 2003, "Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis", **British Journal of Cancer**, v. 89, n. 1, p. 101-105. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.bjc.6601024>>. Acesso em: 19/7/2012.

DENNY, L., 2012, "Cytological screening for cervical cancer prevention", **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 26, n. 2, p. 189-

196. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693411001477>>. Acesso em: 14/6/2012.

DIAS, M. B. K., GLÁUCIA, J., ASSIS, T. M., 2010, "Rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil: análise de dados do Siscolo no período de 2002 a 2006", **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 19, n. 3. Disponível em: <scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S16794974201000030011&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 19/7/2012.

ENGBERTS, M. K., VERBRUGGEN, B. S. M., BOON, M. E. *et al.*, 2007, "Candida and dysbacteriosis: a cytologic, population-based study of 100,605 asymptomatic women concerning cervical carcinogenesis", **Cancer**, v. 111, n. 5, p. 269-274. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.22947>>. Acesso em: 19/7/2012.

EUROPEAN COMMISSION, Directorate-general Health & Consumer Protection, 2008, **European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening**. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.

FEITOSA, T. M. P., 2008, **Identificação de municípios com padrão semelhante de desempenho para as ações de rastreamento do câncer do colo do útero**. Tese de Doutorado, Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa em Engenharia, COPPE/UFRJ, Programa de Engenharia Biomédica, Rio de Janeiro.

FEITOSA, T. M. P., ALMEIDA, R. T., 2007, "Perfil de produção do exame citopatológico para controle do câncer do colo do útero em Minas Gerais, Brasil, em 2002", **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 4, p. 907-917. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2007000400018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 19/6/2012.

- FERLAY, J., SHIN, H-R., BRAY, F. *et al.*, 2010, "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008", **International Journal of Cancer**, v. 127, n. 12, p. 2893-2917. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.25516>>. Acesso em: 14/6/2012.
- FORBES, C. A., JEPSON, R. G., MARTIN-HIRSCH, P. P., 2002, "Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening", **The Cochrane Database of Systematic Reviews** n° 3. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002834>>. Acesso em: 14/6/2012.
- FRANCO, R., AMARAL, R. G., MONTEMOR, E. B. L. *et al.*, 2006, "Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino", **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 8, p. 479-485. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010072032006000800007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 19/6/2012.
- GAVIN, D. G., OSWALD, W. W., WAHL, E. R. *et al.*, 2003, "A statistical approach to evaluating distance metrics and analog assignments for pollen records", **Quaternary Research**, v. 60, n. 3, p. 356-367. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033589403000887>>. Acesso em: 14/6/2012.
- GOLDIE, S. J., GAFFIKIN, L., GOLDHABER-FIEBERT, J. D. *et al.*, 2005, "Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries", **The New England journal of medicine**, v. 353, n. 20, p. 2158-2168. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291985>>. Acesso em: 23/7/2012.
- HAIR, J. F., 2006, **Multivariate data analysis**. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall.
- HANLEY, J. A., MCNEIL, B. J., 1982, "The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve", **Radiology**, v. 143, n. 1, p. 29-

6. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7063747>>. Acesso em: 19/7/2012.

HANSEN, B. T., HUKKELBERG, S. S., HALDORSEN, T. *et al.*, 2011, "Factors associated with non-attendance, opportunistic attendance and reminded attendance to cervical screening in an organized screening program: a cross-sectional study of 12,058 Norwegian women", **BMC public health**, v. 11, p. 264. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521515>>. Acesso em: 19/7/2012.

HOSMER, D. W., LEMESHOW, S., 2000, **Applied logistic regression**. New York: Wiley.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC), 2005, **Cervix cancer screening**. IARC Handbooks of Cancer Prevention, v. 10, Lyon: IARCPress.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC), 2009, **Biennial Report 2008–2009**. Lyon: IARCPress.

KARNAVAS, W. J., SANCHEZ, P. J., BAHILL, A. T., 1993, "Sensitivity analyses of continuous and discrete systems in the time and frequency domains", **IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics**, v. 23, n. 2, p. 488-501. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=229461>>. Acesso em: 19/7/2012.

KATTUKARAN, A., KEKRE, A., JOSE, R. *et al.*, 2002, "See & treat protocol for evaluation & management of cervical intraepithelial neoplasia", **The Indian journal of medical research**, v. 116, p. 106-110. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12619449>>. Acesso em: 19/7/2012.

- LIMA, C. A., PALMEIRA, J. A. V., CIPOLOTTI, R., 2006, "Fatores associados ao câncer do colo uterino em Propriá, Sergipe, Brasil", **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 10, p. 2151-2156. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2006001000021&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 19/6/2012.
- MAEDA, M. Y. S., DI LORETO, C., BARRETO, E. *et al.*, 2004, "Estudo preliminar do SISCOLO-Qualidade na rede de saúde pública de São Paulo", **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 6. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167624442004000600011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 19/6/2012.
- MILLER, A. B., NAZEER, S., FONN, S. *et al.*, 2000, "Report on consensus conference on cervical cancer screening and management", **International Journal of Cancer**, v. 86, n. 3, p. 440-447. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%2910970215%2820000501%2986%3A3%3C440%3A%3AAID-IJC22%3E3.0.CO%3B2-A>>. Acesso em: 25/7/2012.
- MINTZER, M., CURTIS, P., RESNICK, J. C. *et al.*, 1999, "The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities", **Cancer**, v. 87, n. 3, p. 113-117. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%2910970142%2819990625%298733%3C113%3A%3AAIDCNCR3%3E3.0.CO%3B2-V>>. Acesso em: 19/6/2012.
- MOLINA, R., THOMAS, D. B., DABANCENS, A. *et al.*, 1988, "Oral contraceptives and cervical carcinoma in situ in Chile", **Cancer research**, v. 48, n. 4, p. 1011-1015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3338072>>. Acesso em: 19/7/2012.
- NELDER, J. A., WEDDERBURN, R. W. M., 1972, "Generalized Linear Models", **Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)**, v. 135, n. 3, p. 370.

- NOBRE, J. C. A. A., LOPES NETO, D., 2009, "Avaliação de Indicadores de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero no Amazonas, Norte do Brasil, de 2001 a 2005", **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 3, p. 213-220.
- PEREIRA, S. M. M., RAMOS, D. E., YAMAMOTO, L. S. *et al.*, 2006, "Monitoramento externo de qualidade em citopatologia cervical e o reflexo na rotina dos laboratórios da rede pública", **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 18, n. 3, p. 172-177.
- SADAN, O., YARDEN, H., SCHEJTER, E. *et al.*, 2007, "Treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: A "see and treat" versus a three-step approach", **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 131, n. 1, p. 73-75. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211506000418>>. Acesso em: 19/7/2012.
- SPAYNE, J., ACKERMAN, I., MILOSEVIC, M. *et al.*, 2007, "Invasive cervical cancer: a failure of screening", **The European Journal of Public Health**, v. 18, n. 2, p. 162-165. Disponível em: <<http://eurpub.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurpub/ckm043>>. Acesso em: 14/6/2012.
- VINCENT, S. P., 2007, "Educação permanente: componente estratégico para a implementação da política nacional de atenção oncológica", **Revista Brasileira de Cancerologia**, Seção Especial Educação permanente em atenção oncológica., v. 53, n. 1, p. 79-85.
- WALBOOMERS, J. M. M., JACOBS, M. V., MANOS, M. M. *et al.*, 1999, "Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide", **The Journal of Pathology**, v. 189, n. 1, p. 12-19. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%2910969896%28199909%29189%3A1%3C12%3A%3AAID-PATH431%3E3.0.CO%3B2-F>>. Acesso em: 19/7/2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2006, **Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice**. Geneva: World Health Organization Press.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2007, **Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes, module 3, Early detection**. Geneva: World Health Organization Press.

XIN, Y., XIAO, G. S., 2009, **Linear regression analysis: theory and computing**. Singapore: World Scientific Press.

ANEXOS

ANEXO1 – REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO (ANTEVERSO)

REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO
Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama

UF CNES da Unidade de Saúde
 Unidade de Saúde
 Município Prontuário

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Cartão SUS
 Nome Completo da Mulher
 Nome Completo da Mãe
 Apellido da Mulher
 Identidade Órgão Emissor UF CNPF (CPF)
 Data de Nascimento / / Idade Raça/cor Branca Preta Parda Amarela Indígena
 Dados Residenciais
 Logradouro
 Número Complemento
 Código do Município Município Bairro UF
 CEP - DDD Telefone -
 Ponto de Referência
 ESCOLARIDADE: Analfabeta 1º Grau Incompleto 1º Grau Completo 2º Grau Completo 3º Grau Completo

DADOS DA ANAMNESE

<p>1. Fez o exame preventivo (Papanicolaou) alguma vez? <input type="checkbox"/> Sim. Quando fez o último exame? ano <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p>2. Usa DIU? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p>3. Está grávida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p>4. Usa pílula anticoncepcional? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p>5. Usa hormônio / remédio para tratar a menopausa? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p>	<p>6. Já fez tratamento por radioterapia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p>7. Data da última menstruação / regra: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sabe / Não lembra</p> <p>8. Tem ou teve algum sangramento após relações sexuais? (não considerar a primeira relação sexual na vida) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não / Não sabe / Não lembra</p> <p>9. Tem ou teve algum sangramento após a menopausa? (não considerar o(s) sangramento(s) na vigência de reposição hormonal) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não / Não sabe / Não lembra / Não está na menopausa</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

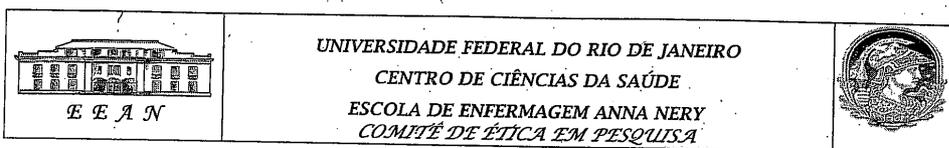
EXAME CLÍNICO

<p>10. Inspeção do colo <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Ausente (anomalias congênicas ou retirado cirurgicamente) <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/> Colo não visualizado</p>	<p>11. Sinais sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Data da coleta / / Coletor

nº 415

ANEXO1 – REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO (VERSO)



Protocolo nº 079/2011

Título do Projeto: ANÁLISE DOS FATORES DETERMINANTES DA DETECÇÃO DE LESÕES PRECURSORAS NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.

Pesquisador Responsável: Mariá Gonçalves Pereira da Silva

Instituição onde a pesquisa será realizada: COPPE

Data de Entrega do Protocolo ao CEP: 26/09/2011

SITUAÇÃO:

Parecer

O Comitê de Ética em Pesquisa da EEAN/HESFA atendendo o previsto na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde **APROVOU** o referido projeto na reunião ocorrida em de 27 de outubro de 2011.

Caso a pesquisadora altere a pesquisa é necessário que o projeto retorne ao CEP para uma futura avaliação e emissão de novo parecer.

Lembramos que a pesquisadora deverá encaminhar o relatório da pesquisa daqui a **01 (hum) ano e/ou ao término da mesma, com um CD**, indicando o número do protocolo atual, como um compromisso junto a esta Instituição e o CONEP.

Rio de Janeiro, 27 de outubro de 2011.


p/ Maria Aparecida Vasconcelos Moura
Coordenadora do Comitê de Ética EEAN/HESFA/UFRJ