



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

Taxa de resultados falsos negativos de citopatológicos cervicais e fatores associados entre mulheres com câncer de colo uterino: um estudo com base em dois hospitais de referência de Porto Alegre

Paulo Ricardo Santos Nunes Filho

Porto Alegre
2019

PAULO RICARDO SANTOS NUNES FILHO

Taxa de resultados falsos negativos de citopatológicos cervicais e fatores associados entre mulheres com câncer de colo uterino: um estudo com base em dois hospitais de referência de Porto Alegre.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia

Linha de Pesquisa: Epidemiologia das Doenças Crônicas não-transmissíveis

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Patrícia Klarmann Ziegelmann

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Carísi Anne Polanczyk

Porto Alegre

2019

Nome: Paulo Ricardo Santos Nunes Filho

Título: Taxa de resultados falsos negativos de citopatológicos cervicais e fatores associados entre mulheres com câncer de colo uterino: um estudo com base em dois hospitais de referência de Porto Alegre

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Patrícia Klarmann Ziegelmann, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Carísi Anne Polanczyk, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre

Dr. Márcio Debiasi, Breast International Group, Bruxelas, Bélgica

Dr^ª. Sheila Schuch Ferreira, Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, Porto Alegre

Prof. Dr^ª. Juliana Balbinot Hilgert, PPG Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre

DEDICATÓRIA

Esta dissertação de mestrado é dedicada aos meus pais e minha madrasta, Paulo, Ana e Dirciara, minha irmã Barbara e minha namorada Cíntia. Cada passo é sempre maior quando se está acompanhado.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof. Dr^a. Patrícia Ziegelmann, que me guiou em vários momentos ao longo da pesquisa, com muita paciência e disponibilidade.

Ao Dr. Márcio Debiasi, amigo e orientador de vários momentos, pelo estímulo para seguir no caminho da Epidemiologia e pela referência como médico e cientista.

Aos preceptores e professores da Oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS, pelo incentivo para o estudo e crescimento profissional.

Aos meus colegas da residência de Oncologia, principalmente minha amiga Caroline, pela ajuda diária para concluir o mestrado. À Mahira, Rodrigo e Gabriel pelo auxílio na coleta de dados deste trabalho.

A todos os professores que tive neste caminho acadêmico na FURG, no Hospital de Clínicas, na PUCRS e na UFRGS.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer de colo uterino é um importante problema de saúde pública no mundo. No Brasil, é a terceira neoplasia mais frequente nas mulheres. Sabe-se que o rastreamento através do teste de Papanicolaou é eficaz no controle da doença, reduzindo em mais de 90% a incidência e a mortalidade, e recomendando pelo Ministério da Saúde. Atualmente, a cobertura populacional do exame é superior à 80%, conforme recomendação internacional. Mesmo assim, a incidência da doença está estável e programas nacionais de controle de qualidade do rastreamento não estão implementados. **MÉTODOS:** Coorte retrospectiva que avaliou amostra consecutivas de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de colo uterino nos hospitais São Lucas da PUCRS e Fêmima no período entre Janeiro de 2012 até Agosto de 2017. A pesquisa teve por objetivo estimar a taxa de exames falso-negativos, identificar fatores associados com esse resultado e comparar a sobrevida das pacientes em relação ao resultado do exame de Papanicolaou. Variáveis clínico-patológicas foram coletadas através de análise de prontuários médicos e informações sobre o resultado do rastreamento com o exame de Papanicolaou obtidas através de bases de dados do Ministério da Saúde. Para análise dos dados, foi utilizado o método de Clopper-Pearson para estimar o intervalo de confiança de falso-negativos. Regressão de Poisson com estimação robusta foi usada para estimar o risco relativo de possíveis preditores. O método de Kaplan-Meier e o teste de *logrank* foram utilizados para estimar e comparar a sobrevida. **RESULTADOS:** Foram identificadas 319 mulheres em ambos os hospitais, porém 270 não tinham resultado de Papanicolaou disponível. A média de idade foi 48,34 anos, 52,7% foram atendidas no Hospital Fêmima, 86,3% eram sintomáticas ao diagnóstico, 39,5% utilizavam métodos contraceptivos hormonais, 58,9% tinham 3 ou mais filhos e 62,7% nunca foram fumantes. Apenas 16 (6,8%) e 4 (3%) pacientes eram portadoras de infecção por HIV ou HPV, respectivamente. 82,3% residiam na cidade de Porto Alegre ou região metropolitana. Em relação às características patológicas, a maioria dos pacientes apresentou histologia escamosa (83,7%), 82,3% foram diagnosticados com câncer de colo uterino em estágio II-IV e, portanto, quimiorradioterapia foi o tratamento mais realizado (79,2%). A taxa de testes falso-negativos de Papanicolaou estimada foi de 53,1% (IC95%: 38,3% - 67,5%). Em modelo multivariado, apenas diagnóstico em estádios I-II foi considerado fator de risco significativo (RR=1,57, IC 95%: 1,03 - 2,40, p-valor=0,036). A sobrevida mediana não foi alcançada em nenhum subgrupo, porém detectamos

que pacientes com resultado falso-negativo ou indisponível apresentaram pior sobrevida do que os pacientes com resultado de verdadeiro-positivo - percentil 75% de 22 meses, 23 meses e não atingido, respectivamente (p-valor=0,039). CONCLUSÕES: A taxa de exame Papanicolaou falso-negativo detectada foi superior à encontrada na literatura e o único fator de risco identificado foi ser diagnosticada com estágios iniciais. Ademais, a sobrevida das pacientes com rastreamento negativo foi significativamente piora. Estratégias para melhorar o controle de qualidade do rastreamento são necessárias no Brasil.

Palavras-chave: Neoplasias do Colo do Útero. Teste de Papanicolaou. Reações Falso-Negativas.

ABSTRACT

BACKGROUND: Cervical cancer is an important public health problem worldwide. In Brazil, it is the third most frequent neoplasm in women. It is known that Papanicolaou test screening is effective in controlling the disease, reducing its incidence and mortality by more than 90%, and recommended by Brazilian Ministry of Health. Currently, the population coverage of the test is over 80%, in compliance with international guidelines. Nevertheless, the incidence of the disease is stable and no national screening quality control programs are implemented.

METHODS: Retrospective cohort study that evaluated consecutive samples of women diagnosed and treated with cervical cancer in the São Lucas da PUCRS and Fêmina hospitals from January 2012 to August 2017. The objective of the study was to estimate the rate of false negative tests, to identify factors associated with this result and to compare the patients' survival in relation to the result of the Papanicolaou test. Clinical-pathological variables were collected through analysis of medical records and data regarding the results of screening with the Papanicolaou test was extracted from two public databases, both from the Ministry of Health. For data analysis, Clopper-Pearson method was used to estimate confidence interval. Poisson regression with robust estimation was used to estimate the relative risk of possible predictors. The Kaplan-Meier method and the logrank test were used to estimate and compare survival.

RESULTS: A total of 319 women were identified in both hospitals, but 270 had no available Papanicolaou test results. The mean age was 48.34 years, 52.7% were attended at the Fêmina Hospital, 86.3% were symptomatic at diagnosis, 39.5% used hormonal contraceptive methods, 58.9% had 3 or more children and 62.7% were never smokers. Only 16 (6.8%) and 4 (3.0%) patients had HIV or HPV infection, respectively. 82.3% lived in the city of Porto Alegre or metropolitan region. Regarding the pathological characteristics, the majority of patients had squamous histology (83.7%), 82.3% were diagnosed with stage II-IV cervical cancer and, therefore, chemoradiation was the most frequent treatment (79.2%). The rate of false negative Pap tests was 53.1% (95% CI: 38.3% - 67.5%). In a multivariate model, only stage I-II diagnosis was considered a significant risk factor (RR = 1.57, 95% CI: 1.03 - 2.40, p-value = 0.036). Median survival was not achieved in any subgroup, but we found that patients with false-negative or unavailable results had worse survival than patients with a true-positive result - 75% percentile of 22 months, 23 months and not reached, respectively (p-value = 0.039).

CONCLUSIONS: The rate of false-negative Pap smears was higher than those found in the literature, and the only risk factor identified was diagnosis with early stage disease. In addition,

the survival of patients with negative screening was significantly worse. Strategies to improve screening quality control are needed in Brazil.

Keyword: Neoplasms of the cervix. Papanicolaou test. False-Negative Reactions.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão da Literatura:

Figura 1	Relação entre a taxa de citopatológicos cervicais e óbitos por câncer de colo uterino para cada 100.000 mulheres no período entre 2006 e 2014	18
Figura 2	Série história contendo informações sobre incidência de câncer de colo uterino e cobertura populacional do rastreamento com exame de Papanicolaou nos Estados Unidos e Grã-Bretanha.....	20
Tabela 1	Principais possíveis resultados do exame de Papanicolaou segundo a classificação de Bethesda e com a conduta recomendada de acordo com o resultado da biópsia de colo uterino	23

Artigo:

Table 1	Patients' baseline characteristics for the entire sample and according to previous screening with Papanicolaou test result.....	52
Table 2	Estimated Papanicolaou test false-negative rate (available n = 49).....	54
Table 3	Papanicolaou test results from available patients, with age and symptoms at diagnosis, clinical stage, date of first hospital visit and date of diagnosis.....	55
Table 4	Estimated relative risk (RR) of a false-negative Pap test result by possible predictors.....	57
Figure 1	Survival according to Pap smear test result (in months).....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGC	<i>Atypical Glandular Cells</i>
ASC-H	<i>Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
ASC-US	<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>
CC	<i>Cervical cancer</i>
CCU	Câncer de colo de útero
CEP	Comitês de Ética em Pesquisa
CI	<i>Confidence interval</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ESF	Estratégia de Saúde da Família
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FN	<i>False-negative</i>
GBD	Global Burden of Disease
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papiloma vírus humano
HSIL	<i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JEC	Junção escamo-colunar
LEEP	<i>Loop electrical-surgical excision procedure</i>
LSIL	<i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
OS	<i>Overall survival</i>
PAISM	Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
QualiCito	Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do câncer de colo do útero
RR	Risco relativo / <i>relative risk</i>
SISCAN	Sistema de Informação do Câncer
SISCOLO	Sistema de Informação do câncer do colo do útero
SISMAMA	Sistemas de Informação do Câncer de Mama
SRC	Serviços de Referência para Diagnóstico e Tratamento de Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero
SUS	Sistema Único de Saúde
TP	<i>True-positive</i>
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	13
2 INTRODUÇÃO.....	14
3.1 HISTÓRICO DO RASTREAMENTO.....	16
3.2 RASTREAMENTO NO BRASIL.....	17
3.3 EFETIVIDADE DO EXAME DE PAPANICOLAOU.....	19
3.4 INTERPRETAÇÃO DO EXAME DE PAPANICOLAOU.....	22
3.5 CONTROLE DE QUALIDADE E RESULTADOS FALSOS-NEGATIVOS.....	24
3.6 ALTERNATIVAS DE RASTREAMENTO.....	25
4 MÉTODOS.....	28
4.1 DELINEAMENTO E COLETA DE DADOS.....	28
4.2 VARIÁVEIS.....	28
4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	29
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
5 JUSTIFICATIVA.....	31
6 OBJETIVOS.....	32
6.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	32
6.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	32
7 REFERÊNCIAS.....	33
8 ARTIGO.....	39
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
10 ANEXOS.....	62
10.1 PROJETO DE PESQUISA REGISTRADO NA PLATAFORMA BRASIL.....	62
10.2 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFRGS.....	69
10.3 FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS.....	73

1 **1 APRESENTAÇÃO**

2

3 Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Taxa de resultados falsos
4 negativos de citopatológicos cervicais e fatores associados entre mulheres com câncer de colo
5 uterino: um estudo com base em dois hospitais de referência de Porto Alegre”, apresentada ao
6 Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
7 em 21 de fevereiro de 2019. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

8 1. Introdução, Revisão da Literatura, Justificativa, Objetivos e Métodos

9 2. Artigo

10 3. Conclusões e Considerações Finais.

11 Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

12

13

14

15 2 INTRODUÇÃO

16

17 O câncer de colo de útero (CCU) é um grave problema de saúde pública em nível
18 mundial e no Brasil. A doença é caracterizada por uma proliferação celular atípica originada do
19 epitélio do colo do útero, seja no endocérvice, junção escamo-colunar (JEC) ou ectocérvice.
20 Existem dois tipos histológicos principais: o carcinoma epidermóide, mais frequente e
21 originado do epitélio escamoso do ectocérvice, e o adenocarcinoma, originário do epitélio
22 glandular do endocérvice (Cannistra e Niloff 1996).

23 Embora o CCU seja associado com uma ampla faixa etária, ele usualmente ocorre na
24 quinta e sexta década de vida, sendo a idade média histórica em 54 anos. Por outro lado, lesões
25 intraepiteliais, as quais são precursores da doença invasiva, frequentemente ocorrem em
26 mulheres mais jovens, por volta dos 40 anos. Existem vários fatores de risco conhecidos para o
27 desenvolvimento do CCU, a maioria associada ao aumento da exposição sexual ou
28 imunossupressão, tais como: sexarca (primeira relação sexual) em idade precoce, múltiplos
29 parceiros sexuais do sexo masculino, parceiros sexuais masculinos com comportamento sexual
30 promíscuo, tabagismo, transplantadas, mulheres portadores de linfoma de Hodgkin ou infecção
31 pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Cannistra e Niloff 1996). No entanto, todos
32 esses fatores de risco históricos parecem ser somente *surrogates* para a principal etiologia do
33 câncer de colo uterino – a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). A infecção pelo HPV
34 é considerada como fator necessário para o desenvolvimento da doença (Bosch e de Sanjosé
35 2003), sendo identificada em mais de 99% dos espécimes de CCU. A análise de ácido
36 desoxirribonucleico (DNA) tumoral mostra uma integração entre os subtipos de HPV de alto
37 risco (16, 18, 31, 33 e 45), em geral nas áreas de instabilidade genômica e sítios frágeis. A
38 carcinogênese não ocorre pela disrupção de genes supressores tumorais ou ativação de
39 oncogenes, mas sim pela expressão de proteínas virais – E6 e E7 – os quais inativam os genes
40 *p53* e *pRB*, levando a perda de função e ocasionando proliferação celular, desregulação da
41 apoptose e instabilidade genômica (DeVita *et al.* 2015). O subtipo HPV-16 é o mais
42 carcinogênico, sendo responsável por mais de 50% dos casos de câncer de colo uterino;
43 enquanto o subtipo HPV-18 está implicado em muitos casos de adenocarcinoma e é causador
44 de 15% dos casos de CCU (Schiffman e Solomon 2013).

45 Para o ano de 2018, são estimados 570.000 novos casos de câncer de colo uterino e
46 311.000 mortes ao redor do mundo (Bray *et al.* 2018). Dados do *Global Burden of Disease*
47 (GBD) de 2016 (Global Burden of Disease Cancer Collaboration *et al.* 2017) mostram que
48 naquele ano ocorreram 247.160 mortes pelo CCU no mundo todo. Os cinco países com maior

49 taxa de óbitos pela doença foram: Fiji (20,8 mortes/100.000 mulheres), África do Sul (16,36),
50 Argentina (13,06), Cuba (11,16) e Polônia (10,97). Digno de nota, enquanto no mundo houve
51 um aumento de 7,5% no percentual de mortes entre 1980 e 2012 (Ferlay *et al.* 2015), nos países
52 desenvolvidos houve uma drástica redução na incidência e mortalidade de até 90%,
53 primariamente como resultado da adoção de programas de rastreamento populacionais (DeVita
54 *et al.* 2015). Assim, quase nove em cada dez óbitos ocorrem nas regiões mais pobres do mundo,
55 onde o risco de morrer por câncer cervical antes dos 70 anos é três vezes maior que nos países
56 ricos (Ferlay *et al.* 2015).

57 No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam 16.370 novos casos
58 de câncer do colo uterino para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 15,43
59 casos para cada 100.000 mulheres. É a neoplasia maligna mais frequente na região Norte, a
60 segunda mais frequente nas regiões Nordeste e Centro-Oeste e a quarta nas regiões Sul e
61 Sudeste (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes 2018). Ao mesmo tempo, o GBD
62 estima que em 2016 ocorreram 9.059 mortes (8,49 óbitos/100.000 mulheres), sendo a terceira
63 principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil (Global Burden of Disease Cancer
64 Collaboration *et al.* 2017).

65 Em Porto Alegre, o câncer de colo uterino ocupa a quinta posição entre as principais
66 neoplasias malignas na população feminina, após o câncer de mama, cólon e reto, pulmão e
67 corpo do útero, com uma taxa de incidência estimada em 17,88 para cada 100.000 mulheres
68 (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes 2018).

69 Existem formas eficazes de prevenção sendo que o exame de Papanicolaou é o método
70 mais estudado e, no Brasil, o único disponível pelo Sistema Único de Saúde. Embora nunca
71 avaliado em um ensaio clínico randomizado, estudos observacionais de países onde foi
72 implementando como estratégia de rastreamento populacional evidenciaram redução de 80-
73 90% nas taxas de incidência e mortalidade pela doença. Apesar disso, sua implementação em
74 países de baixa e média renda possui inúmeras dificuldades, seja pela baixa cobertura da
75 população-alvo ou porque a qualidade do exame implementado é questionável (Castillo *et al.*
76 2016).

77 Dessa forma, por se tratar de uma neoplasia que, no Brasil, ainda apresenta incidência
78 e mortalidade importantes mas que poderia ser completamente evitada através do rastreamento
79 com o exame de Papanicolaou, o estudo sobre a taxa de exames falsos-negativos e fatores
80 associados a ela é de fundamental relevância para o planejamento de ações em saúde.

81 3 REVISÃO DE LITERATURA

82

83 3.1 HISTÓRICO DO RASTREAMENTO

84

85 O rastreamento do câncer foi definido pela Comissão de Doenças Crônicas dos Estados
86 Unidos em 1957 como sendo “a identificação presuntiva de doença ou defeito irreconhecível,
87 através da aplicação de testes, exames ou outros procedimentos”. Posteriormente, a
88 Organização Mundial da Saúde (OMS) criou critérios para identificação de cenários clínicos
89 que fossem suscetíveis a realização de exames de rastreamento de maneira eficaz e segura
90 (Wilson e Jungner 1968). Devido a história natural do CCU, em que ocorre uma lenta
91 progressão desde a infecção pelo HPV até o desenvolvimento de câncer invasivo, que pode
92 atingir de 15 a 20 anos, ele se tornou um alvo importante de estratégias de rastreamento e
93 diagnóstico precoce.

94 O conceito de que carcinoma escamoso do câncer de colo uterino surge de lesões
95 precursoras intra-epiteliais existe há mais de um século, após a identificação, em amostras
96 histopatológicas do colo do útero, de lesões epiteliais imediatamente adjacentes ao carcinoma
97 invasor (International Agency for Research on Cancer 2005). Além disso, uma relação temporal
98 foi estabelecida pela observação em relatos de carcinoma *in situ* ocorrendo meses a anos antes
99 da doença invasora. Assim, um conjunto de técnicas de citopatologia, histopatologia e análise
100 de DNA viral foram desenvolvidas nos últimos 90 anos com o intuito de detectar precocemente
101 alterações no epitélio cervical.

102 Em 1923, enquanto estudava o efeito de medicamentos hormonais no epitélio cervical
103 e vaginal, Dr. George Papanicolaou descobriu que poderia detectar células cancerígenas através
104 da coleta de células esfoliadas do epitélio cervical (Vilos 1998). Posteriormente, ele identificou
105 que lesões precursoras do CCU também poderiam ser identificadas pelo método (Papanicolaou
106 e Traut 1941). Dessa forma, a mudança da ênfase do exame citopatológico do diagnóstico de
107 câncer para a detecção de lesões precursoras foi uma importante quebra de paradigmas, uma
108 vez que permitiu que pela primeira vez um câncer invasivo fosse prevenido.

109 Por conseguinte, na década de 1950, os Estados Unidos foi o primeiro país a implantar
110 o rastreamento para o câncer de colo uterino em nível populacional. Desde então, esforços têm
111 sido desenvolvidos para melhorar a coleta da amostra de células cervicais, diminuir o

112 desconforto das pacientes e criar critérios citopatológicos confiáveis que facilitem a reprodução
113 dos exames e a definição de condutas.

114

115 3.2 RASTREAMENTO NO BRASIL

116

117 No Brasil, os primeiros relatos de citopatologia e colposcopia começaram na década de
118 1950. Em 1956, o presidente Juscelino Kubitschek patrocinou a construção do primeiro centro
119 dedicado a atender mulheres com câncer de mama e trato genital (Centro de Pesquisa Luiza
120 Gomes de Lemos) com sede no Rio de Janeiro. Após, em 1968, José A. Pinotti iniciou um
121 programa de controle do câncer de colo uterino na região de Campinas, tendo como base a
122 Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Posteriormente, na década de 1970, esse
123 programa se expandiu para outras localidades do estado de São Paulo (Instituto Nacional do
124 Câncer 2016).

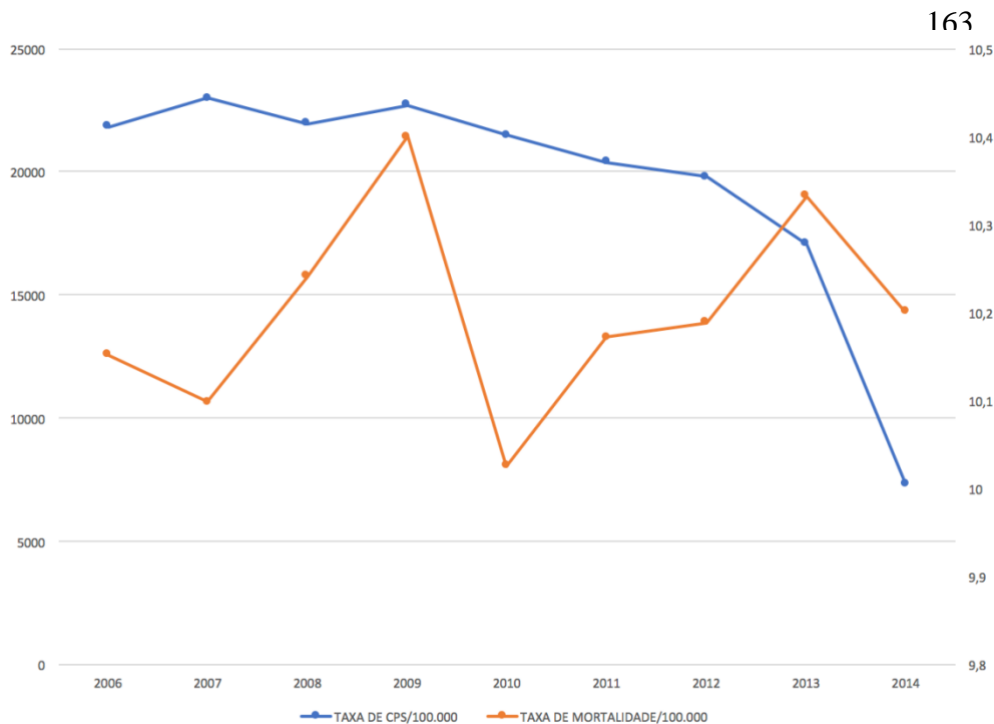
125 Somente em 1984 o Ministério da Saúde (MS) lançou um programa nacional voltado
126 ao controle do CCU, implantando o Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM),
127 no qual previa, pela primeira vez, que os serviços básicos de saúde incluíssem atividades de
128 prevenção ao câncer de colo uterino. Contudo, devido à baixa adesão e as altas taxas de
129 mortalidade, ao longo de 1998 o MS lançou o Programa Nacional de Controle do Câncer do
130 Colo do Útero – Viva Mulher, voltado para organizar a atenção ao câncer de colo uterino nas
131 três esferas governamentais e em mecanismos para mobilizar e captar mulheres para realizar o
132 rastreamento. Em 2010 e 2011, considerando a persistência do CCU como agravo
133 epidemiológico, o MS lançou novo plano de ação e fundou a Rede de Prevenção e Qualificação
134 do Diagnóstico e Tratamento do Câncer do Colo do Útero e Mama. O objetivo foi regular os
135 serviços de saúde que ofereciam coleta e análise do exame de Papanicolaou o que culminou na
136 criação, em 2014, dos Serviços de Referência para Diagnóstico e Tratamento de Lesões
137 Precursoras do Câncer do Colo do Útero (SRC). No Brasil, a recomendação do MS é iniciar o
138 rastreamento aos 25 anos e, após 2 testes anuais negativos, realizar o exame de Papanicolaou
139 de 3/3 anos até os 65 anos. Nenhuma outra abordagem de rastreamento (exame citopatológico
140 líquido ou teste do HPV) é coberta pelo Sistema Único de Saúde. Por fim, em 2014 o Ministério
141 da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), iniciou a campanha de
142 vacinação de adolescentes contra o papilomavírus humano (HPV). A vacina é a quadrivalente
143 (Instituto Nacional do Câncer 2015).

144 Os dados sobre a cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil são escassos, porém
145 mostram uma melhora expressiva recente, principalmente em regiões atendidas pela Estratégia

146 de Saúde da Família (ESF). A meta estabelecida pelo MS no Plano de Enfrentamento de
 147 Doenças Crônicas 2011-2022 foi de 85% das mulheres com idade entre 25-65 anos. Barcelos
 148 *et al.* (2017) analisou dados de 13.843 unidades básicas de saúde sobre 35.444 usuárias do ESF
 149 e mostrou que 93,3% dessas mulheres haviam realizada o exame de Papanicolaou alguma vez
 150 na vida e 88,8% referiram um exame atualizado, definido como sendo nos últimos 36 meses
 151 antes da entrevista. Outro estudo conduzido através de entrevistas telefônicas nas capitais
 152 brasileiras e no Distrito Federal, avaliou a cobertura autorreferida de exames preventivos para
 153 o câncer de mama e colo uterino. Os autores encontraram uma cobertura de 82,3% das mulheres
 154 com idade-alvo, sendo maior na região Sudeste do país (88%) e menor na região Norte (75,3%)
 155 (Malta e Jorge 2014). Nos dois estudos, as mulheres com maior renda e escolaridade
 156 apresentaram taxas de cobertura maiores. Por outro lado, dados extraídos do DataSUS do MS
 157 sobre o número de exames de Papanicolaou no Brasil e a mortalidade por CCU mostram que
 158 nos últimos 10 anos houve uma redução na taxa de citopatológicos cervicais/100.000 mulheres
 159 e aumento na taxa de óbitos pela doença (Figura 1).

160

161 **Figura 1** – Relação entre a taxa de citopatológicos cervicais e óbitos por câncer de colo
 162 uterino para cada 100.000 mulheres no período entre 2006 e 2014.



177

Fonte: Autoria própria, 2017

178

179 Por outro lado, informações sobre a qualidade dos exames de Papanicolaou realizados
180 no Brasil são menos comuns. Correa *et al.* (2012) estudou 3.939 mulheres puérperas e mostrou
181 que a adequação do rastreamento às diretrizes quanto ao intervalo entre os exames foi de 70,7%
182 entre as participantes que realizavam o exame. Outro estudo de coorte retrospectiva avaliando
183 1.544 mulheres atendidas em regiões metropolitanas do Brasil mostrou um tempo mediano de
184 espera para fazer colposcopia após exame de Papanicolaou alterado de 94,5 dias, enquanto a
185 recomendação internacional é de colposcopia imediata para lesões de alto grau e até 8 semanas
186 para lesões de baixo grau (Nascimento *et al.* 2015). A proporção de exames considerados
187 inadequados no Brasil é desconhecida, porém é reconhecido que há enorme variação segundo
188 as regiões do país e local de coleta. Costa (2015) mostrou uma taxa de 4,38% no número de
189 exames considerados insatisfatórios em Pernambuco, compatível com o identificado em países
190 europeus e norte-americanos. Em contraste, em Natal, Rio Grande do Norte, uma taxa de
191 20,15% de exames insatisfatórios foi encontrada (Santos *et al.* 2011).

192 Dessa forma, percebe-se que ainda existe uma grande necessidade de pesquisas que
193 visem avaliar a qualidade do rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil, uma vez que a
194 cobertura aparentemente está dentro do recomendado pelas organizações de Saúde e,
195 principalmente, planejar formas para melhorar o diagnóstico precoce do câncer de colo uterino
196 no país.

197

198 3.3 EFETIVIDADE DO EXAME DE PAPANICOLAOU

199

200 Embora tenha um reconhecido papel no controle do câncer de colo uterino nos países
201 de alta renda, o exame de Papanicolaou nunca foi testado em um ensaio clínico, devido a sua
202 precoce implantação em diversas regiões do mundo. Dessa forma, as principais informações
203 sobre sua eficácia são provenientes de estudos observacionais, na grande maioria
204 retrospectivos, conduzidos em países europeus ou norte-americanos.

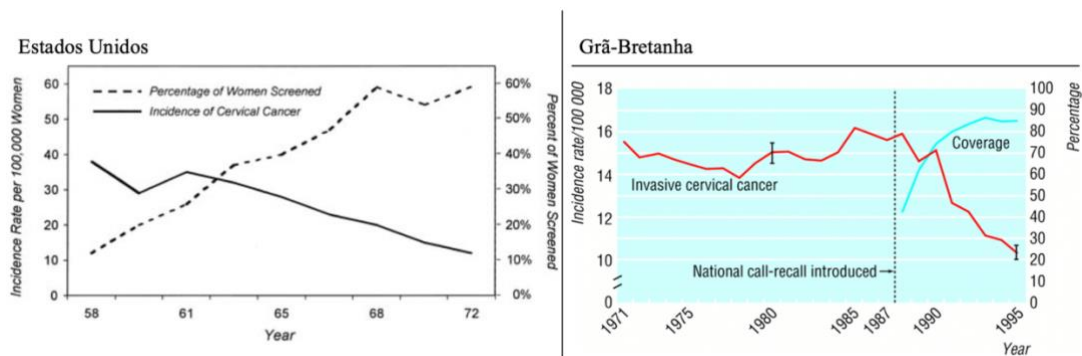
205 Na década de 1960, Finlândia, Suécia e Islândia implantaram programas de
206 rastreamento nos quais mais de 80% das mulheres participaram. Devido à similaridade entre a
207 população desses três países, as taxas de incidência e mortalidade em 1960 eram muito
208 semelhantes. Na Islândia, Johannesson *et al.* (1978) demonstrou uma redução para menos da
209 metade na taxa de mortalidade por CCU nas mulheres de 25-59 anos (faixa etária em que o
210 exame foi direcionado) no período de 1955 até 1975, enquanto que nas mulheres com mais de
211 60 anos não houve diferença. Da mesma maneira, Niemen *et al.* (1995) demonstrou que a
212 incidência de câncer de colo uterino na Finlândia diminuiu de 15,4 casos/100.000 mulheres em

213 1960 para 2,7 casos/100.000 mulheres em 1991, também observando uma redução na taxa de
 214 mortalidade de 6,6 para 1,4 por 100.000 mulheres no mesmo período. Redução semelhante
 215 também foi observada na Suécia (Bergström *et al.* 1999). No Canadá, Benedt *et al.* (1992)
 216 observou uma redução de 85% na incidência de câncer cervical na província de Columbia
 217 Britânica entre 1955 e 1988, após a introdução do rastreamento pelo exame de Papanicolaou,
 218 mesmo em uma população em que somente 45% das mulheres com indicação de rastreamento
 219 aderiram ao programa. Da mesma forma, nos Estados Unidos, a mortalidade por CCU diminui
 220 em 70% entre os anos de 1947 e 1984, uma mudança que coincidiu com a introdução dos
 221 programas de rastreamento populacional (Devesa *et al.* 1987; Koss 1989). Na Figura 2, são
 222 apresentados dois gráficos publicados por Denny e Wright. (2009) e Quinn *et al.* (1999)
 223 demonstrando, respectivamente, série histórica contendo a incidência de CCU e a cobertura
 224 populacional do exame de Papanicolaou nos Estados Unidos e Grã-Bretanha.

225

226 **Figura 2** – Série história contendo informações sobre incidência de câncer de colo uterino e
 227 cobertura populacional do rastreamento com exame de Papanicolaou nos Estados Unidos e
 228 Grã-Bretanha.

229



230

231

232

233

234

235

236

237

Fonte: Denny e Wright 2009 / Quinn *et al.* 1999

238

239 Em uma meta-análise de estudos observacionais publicada por Peirson *et al.* (2013), os
240 resultados favorecem significativamente a importância do rastreamento com exame de
241 Papanicolaou na redução da incidência e mortalidade pelo câncer de colo uterino. Um único
242 rastreamento em toda a vida é capaz de reduzir o risco de mortalidade por CCU quando
243 comparado com nenhum rastreamento (RR=0,65; IC95%: 0,47 – 0,90). Além disso, a análise
244 agrupada de 12 estudos de caso-controle mostrou um efeito protetor do rastreamento com
245 exame de Papanicolaou sobre a incidência de CCU (OR=0,35; IC95%: 0,30 – 0,41). Nesse
246 mesmo estudo, apesar de não ser possível estabelecer recomendações sobre a idade ótima para
247 início e término do rastreamento, os dados apresentados mostraram que o efeito protetor do
248 exame de Papanicolaou é maior no rastreamento de mulheres a partir dos 30 anos e com
249 intervalo máximo entre exames de 5 anos.

250 Contudo, a eficácia do rastreamento através do exame de Papanicolaou é em grande
251 parte dependente da qualidade do espécime coletado e na acurácia da interpretação. Estudo
252 conduzido nos Estados Unidos mostrou que em torno de 12% dos esfregaços cervicais são
253 tecnicamente inadequados por erros de amostragem, o que subestima a identificação de lesões
254 intraepiteliais (Cannistra e Niloff 1996). Além disso, estima-se que 15% a 25% dos pacientes
255 portadores de lesões precursoras do câncer de colo uterino apresentam resultados normais no
256 exame de Papanicolaou (Shingleton *et al.* 1995; Niloff e Chamberlain 1995). Estima-se que um
257 terço dos resultados falso-negativos do exame são relacionados a questões de amostragem;
258 sendo assim, podem ser reduzidos se utilizadas a técnica correta para obter o espécime do colo
259 uterino (Saslow *et al.* 2002). Por exemplo, a zona de transformação, limite entre o ecto e
260 endocérvice e local mais comum de desenvolvimento de lesões intraepiteliais, pode ter
261 regressão para o canal endocervical em mulheres pós-menopausicas, fazendo ser necessário o
262 uso de escova endocervical para a coleta, junto com a espátula para amostra do ectocérvice.
263 Além disso, o exame de Papanicolaou não deve ser seco antes da fixação, o que muitas vezes
264 ocorre quando coletado em locais ou condições inapropriadas. Por fim, os laboratórios de
265 patologia que analisam as amostras devem possuir rígidos padrões de controle de qualidade.

266 Apesar das dificuldades ocasionais com amostragem e interpretação do exame de
267 Papanicolaou, o longo intervalo entre o desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas e o
268 desenvolvimento de doença invasora ocasiona múltiplas oportunidades para detecção precoce
269 e interrupção do processo de transformação maligna na maioria dos pacientes.

270 Em contraste ao exposto acima, os benefícios do rastreamento do câncer de colo uterino
271 usando o exame de Papanicolaou necessitam também serem pesados em relação aos possíveis
272 riscos. O rastreamento pode detectar anormalidades que podem regredir espontaneamente, o

273 que pode levar a procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários. Outros efeitos
274 adversos do exame incluem desconforto e consequências psicoemocionais, principalmente em
275 adolescentes e mulheres idosas. Gray *et al.* (2006) analisou o nível de ansiedade de mais de
276 3,500 mulheres que realizaram o exame de Papanicolaou. As pacientes com exame detectando
277 anormalidades cervicais apresentaram níveis de ansiedade significativamente maiores que as
278 dos controles, independente se a anormalidade detectada era de baixo ou alto grau. Os fatores
279 de risco associados com maiores níveis de ansiedade foram mulheres jovens, com filhos,
280 tabagistas ativas e com altos níveis de atividade física. Os autores sugerem que intervenções
281 que foquem na educação das pacientes sobre o resultado do exame e nos medos delas sobre o
282 câncer, tratamento e fertilidade podem reduzir esse estresse psicológico. Ademais, o
283 rastreamento do câncer de colo uterino está associado com custos monetários – relacionados
284 aos procedimentos desencadeados pelo resultado do exame – e custos de oportunidade, definido
285 como a perda de oportunidade de abordar outras necessidades em saúde devido ao enfoque no
286 rastreamento do CCU durante a consulta médica.

287

288 3.4 INTERPRETAÇÃO DO EXAME DE PAPANICOLAOU

289

290 O diagnóstico definitivo de lesões intra-epiteliais, também denominadas de neoplasia
291 intra-epitelial cervical (NIC), e de carcinoma invasor, somente pode ser feito pela
292 análise histológica de espécimes obtidos por biópsia do colo do útero, seja por visualização de
293 uma lesão grosseira ou durante colposcopia. O objetivo do rastreamento através do exame de
294 Papanicolaou é identificar pacientes que tenha células suspeita de lesões pré-malignas ou
295 malignas e que necessitam de avaliação complementar. Diversas classificações foram
296 desenvolvidas desde a criação do método em 1928, porém a mais utilizada na prática é a de
297 Bethesda (Solomon *et al.* 2002) que apresenta uma maneira uniformizada e categorizada de
298 representar os resultados do teste (Tabela 1). Atualmente, ela é adotada em todo o mundo e, no
299 Brasil, obrigatória como parte dos laudos emitidos pelos laboratórios de patologia.

300

301 A classificação de Bethesda reconhece duas categorias diagnósticas para as lesões
302 epiteliais. Uma são as lesões intra-epiteliais de baixo grau, que geralmente são associadas com
303 a infecção pelos subtipos de HPV de baixo risco e está associada com a presença de NIC I na
304 biópsia, o que tem baixo potencial de evoluir para câncer invasivo. A outra categoria são as
305 lesões intra-epiteliais de alto grau, as quais geralmente se associam com NIC II ou III ou até
306 mesmo câncer invasivo na biópsia. Em ambos os casos, o exame de Papanicolaou é considerado
positivo, e a avaliação com colposcopia e biópsia é recomendada (International Agency for

307 Research on Cancer 2005). Além disso, a classificação de Bethesda também codifica duas
 308 alterações de células glandulares: atípicas de células glandulares, o que significa alterações
 309 mínimas na morfologia da célula, sem alteração nuclear, e que configura baixo risco de câncer
 310 invasor; e atípicas de células glandulares que favorecem neoplasia, os quais também tem alto
 311 risco de NIC II ou III e lesão invasora.

312 **Tabela 1** – Principais possíveis resultados do exame de Papanicolaou segundo a classificação
 313 de Bethesda e com a conduta recomendada de acordo com o resultado da biópsia de colo
 314 uterino.

315

Resultado do exame de Papanicolaou	Biópsia por colposcopia	Conduta
Amostra insatisfatória	-	Repetir exame de rastreamento
Lesão intra-epitelial de baixo grau	NIC I	Observação e seguimento estrito
	NIC II ou III	Crioterapia, cirurgia de alta frequência (CAF), <i>loop electrical-surgical excision procedure</i> (LEEP) ou conização
Lesão intra-epitelial de alto grau	NIC II ou III	Crioterapia, CAF, LEEP ou conização
	Lesão microinvasora	Conização
	Lesão invasora	Estadiamento
Atipia de células glandulares	NIC I	Observação e seguimento estrito
	NIC II	Crioterapia, CAF, LEEP ou conização
Atipia de células glandulares, favorece neoplasia	NIC II ou III	Crioterapia, CAF, LEEP ou conização
	Lesão microinvasora	Conização
	Lesão invasora	Estadiamento

316

317

Fonte: Autoria própria, 2018.

318

319 A colposcopia é um dispositivo de magnificação do colo uterino, geralmente realizado
 320 por ginecologista, que permite a identificação de anormalidades na mucosa características de
 321 NIC ou câncer invasivo. Geralmente essas lesões são melhor visualizadas quando é realizada a
 322 aplicação de solução de ácido acético, o que deixa áreas de alta concentração de ácidos
 323 nucleicos em coloração branca-opaca. O objetivo do procedimento é avaliar áreas suspeitas que
 324 necessitem biópsia e determinar a extensão da lesão.

325

326

327

Na biópsia das lesões suspeitas à colposcopia, pode-se identificar desde o início o câncer de colo uterino invasor – e dessa forma prosseguir com estadiamento e tratamento cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico – e as neoplasias intra-epiteliais cervicais, as quais são as

328 lesões precursoras do CCU, classificadas em três categorias: NIC I – baixo grau, anormalidades
329 até 1/3 proximal da membrana basal; NIC II – anormalidades que atingem 2/3 proximais da
330 membrana; NIC III – anormalidades observadas em todas as camadas, sem romper a membrana
331 basal epitelial. NIC II e III são consideradas lesões de alto grau (Instituto Nacional do Câncer
332 2016).

333 O manejo das pacientes portadoras de neoplasias intra-epiteliais cervicais é determinado
334 pelo diagnóstico histológico e extensão à colposcopia. Pacientes com NIC I documentado na
335 biópsia não necessitam de nenhum tratamento subsequente, somente seguimento clínico e
336 citológico, uma vez que a maiorias dessas lesões apresentam regressão espontânea. Em
337 contraste, as pacientes com NIC II e III necessitam de tratamento específico para evitar o
338 desenvolvimento subsequente de doença invasora, o qual pode ser feito de duas maneiras:

- 339 • Conservadoramente: são utilizados procedimentos cirúrgicos ambulatoriais,
340 como crioterapia (“bisturi-frio”), cirurgia de alta frequência, *loop electrical-surgical excision*
341 *procedure* (LEEP) e conização por eletrodo-agulha. A maioria das pacientes podem ser
342 adequadamente tratadas com essas técnicas, desde que a lesão seja visível a colposcopia, a
343 extensão para o canal endocervical não ultrapasse 1 cm e não existam sinais de doença invasora;
- 344 • Conização: procedimento cirúrgico realizado sob anestesia, que consiste na
345 retirada de uma área cônica do colo do útero, o que inclui grande parte do canal endocervical.
346 Essa técnica é útil em pacientes que tem evidências de lesão endocervical ou que não possui
347 condições clínicas ou psíquicas de realizar tratamento ambulatorial. Ademais, permite uma
348 avaliação histológica adequada para descartar doença invasora.

349

350 3.5 CONTROLE DE QUALIDADE E RESULTADOS FALSOS-NEGATIVOS

351

352 Um dos desafios do rastreamento do câncer de colo uterino utilizando o exame de
353 Papanicolaou é o controle de qualidade do exame citológico, isto é, da análise das lâminas
354 coletadas nos laboratórios de patologia. Existem diversas estratégias de controle de qualidade,
355 tais como: revisão randômica das lâminas, revisão completa das lâminas, rastreamento duplo,
356 pré-rastreamento, entre outros (Lee *et al.* 2009). Atualmente, o método mais praticado
357 mundialmente é a revisão randômica de 10% de todas as lâminas de exames de Papanicolaou,
358 o qual, apesar de ser menos acurado do que a revisão de 100% dos exames negativos, é o mais
359 adequado para programas de rastreamento populacional de grande escala. O objetivo dessa
360 estratégia é identificar células cervicais anormais em exames de Papanicolaou negativos e o
361 resultado é a taxa de exames falso-negativos de cada laboratório. Essa técnica de controle de

362 qualidade é mandatória nos Estados Unidos desde 1988 pela regulação do *Clinical Laboratory*
363 *Improvement Amendments* (Center for Disease Control 1992). No Brasil, não há uma estratégia
364 nacional de controle de qualidade dos exames de rastreamento do câncer de colo uterino
365 implementada, porém em 30 de dezembro de 2013 foi promulgada a portaria nº 3.388 pelo
366 Ministério da Saúde, redefinindo a Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do
367 câncer de colo do útero (QualiCito), o qual consiste na definição de padrões de qualidade e na
368 avaliação da qualidade do exame citopatológico do colo do útero por meio do acompanhamento
369 do desempenhos dos laboratórios públicos e privados prestadores de serviços para o SUS.

370 Os fatores de risco associados a baixa sensibilidade e, conseqüentemente, aumento da
371 taxa de resultados falsos-negativos não são totalmente conhecidos. Apesar de esforços recentes,
372 o controle de qualidade do rastreamento ainda é voltado para a análise laboratorial e pouco se
373 atenta para a coleta do material, que é feita da mesma maneira há décadas (Massad *et al.* 2013).
374 Estudo publicado por Clarke *et al.* (2018) avaliou o risco de detecção de lesões pré-malignas e
375 câncer invasivo em 944.277 mulheres que realizaram rastreamento nos Estados Unidos. Eles
376 encontraram que sobrepeso e obesidade apresentaram associação causal com aumento na
377 incidência do CCU invasor e redução da detecção das lesões pré-malinas, devido muito
378 provavelmente a dificuldade de realizar o exame de Papanicolaou com a instrumentação
379 comum para essas mulheres. Aproximadamente 20% dos CCU poderiam ser atribuídos ao
380 sobrepeso e obesidade nessa pesquisa. Goodman *et al.* (2018) avaliou 426 mulheres com
381 exames de rastreamento com Papanicolaou e testagem de HPV negativos nos Estados Unidos.
382 A taxa de resultados falsos-negativos foi de 5,1%. Os fatores associados com esse resultado
383 foram: ausência ou baixa quantidade de células anormais, amostras insatisfatórias e variações
384 de interpretação. Outro estudo, conduzido por Castillo *et al.* (2016), estudou 374 mulheres com
385 CCU atendidas entre 2000 e 2010 na região de Asturias, Espanha. Dessa amostra, somente 41
386 mulheres tinham resultado disponível do exame de Papanicolaou prévio. A taxa de falso-
387 negativo detectado foi de 27,1% e os fatores de risco identificados foram histologia escamosa,
388 idade menor de 50 anos e exames realizados próximos ao diagnóstico. Outros fatores de risco
389 para resultados falsos-negativo descritos na literatura incluem presença de sangue na hora da
390 coleta e presença de doenças inflamatórias/infecciosas do colo uterino (Mayo Clinic 2019).

391

392 3.6 ALTERNATIVAS DE RASTREAMENTO

393

394 Nos últimos 30 anos, outros métodos foram desenvolvidos para melhorar o rastreamento
395 do câncer de colo uterino ou evitar o seu desenvolvimento, nos quais se destacam a citologia
396 líquida, a testagem de HPV e a vacina para o HPV.

397 O exame citopatológico líquido do colo uterino foi uma evolução do exame de
398 Papanicolaou tradicional (International Agency for Research on Cancer 2005) e foi introduzido
399 em meados dos anos 1990 para melhorar a performance do teste. A técnica de coleta das células
400 é a mesma, porém o profissional não prepara o espécime citológico no momento da coleta e
401 sim transfere as células para uma solução de preservação líquida, o qual então é levada para os
402 laboratórios, onde a separação das células epiteliais e preparação das lâminas é feita de maneira
403 automatizada. O exame citopatológico líquido tem vantagens em relação ao exame
404 convencional, uma vez que melhora a amostragem de células epiteliais ao separá-las das células
405 hemáticas e inflamatórias, reduz o número de amostras insatisfatórias, mantém a estabilidade
406 da amostra por até 60 dias depois da coleta e permite a disponibilidade de material celular para
407 análise molecular e lâminas adicionais.

408 Os estudos que compararam os exames de citopatológico convencional com o líquido
409 possuem diversas limitações, como vieses de seleção, falta de testes padrão-ouro adequados,
410 populações heterogêneas e metodologias falhas (Feldman 2014). Em resumo, ainda é
411 controverso se o exame citopatológico líquido tem maior sensibilidade ou especificidade que o
412 convencional, e o número de lesões de alto grau identificadas adicionalmente é pequeno –
413 apenas cerca de 3 casos para 1000 mulheres rastreadas. As possíveis vantagens identificadas
414 são a redução no número de amostras insatisfatórias de 9% para 2% das pacientes rastreadas
415 (Moss *et al.* 2003) e a redução do tempo de interpretação do exame, de 4-6 minutos para 3
416 minutos (Payne *et al.* 2000). O exame citopatológico líquido é o mais utilizado nos Estados
417 Unidos e no Reino Unido, mas tanto o exame convencional quanto o líquido são considerados
418 adequados nesses países para o rastreamento do CCU.

419 Outra abordagem para o diagnóstico precoce do câncer de colo uterino é a testagem do
420 HPV nas células esfoliadas do epitélio cervical, o qual pode detectar a maioria, mas não todos,
421 subtipos de HPV de maior risco (Feldman 2014). Esse teste pode ser realizado isoladamente
422 como estratégia de rastreamento, junto com o exame citológico (co-teste) ou então como um
423 exame reflexo após um exame de Papanicolaou com resultado mostrando células atípicas. A
424 testagem do HPV, sozinha ou combinada com o exame de Papanicolaou, tem maior
425 sensibilidade que o exame citopatológico para detecção de alterações histopatológicas,
426 incluindo o adenocarcinoma e diminui a incidência de CCU. Por outro lado, os ensaios clínicos
427 realizados até o momento não mostraram benefício em termos de mortalidade e houve um

428 aumento no número de colposcopias, biópsias e, conseqüentemente, gastos (Melnikow *et al.*
429 2018).

430 Um ensaio clínico conduzido na Itália, incluindo cerca de 94.000 mulheres entre 25 e
431 60 anos, comparou rastreamento com exame de Papanicolaou versus testagem do HPV
432 (associado ou não com o exame de Papanicolaou). Após duas etapas de rastreamento com um
433 intervalo de 3 anos, as pacientes que realizaram o teste de HPV tiveram uma menor incidência
434 de câncer invasivo e uma maior detecção de NIC II ou III, porém sem alteração na sobrevida
435 (Ronco *et al.* 2010). Outro estudo, o qual reuniu dados de quatro ensaios clínicos conduzidos
436 em países europeus, incluindo 175.000 mulheres com mais de 18 anos, também comparou teste
437 de HPV associado ou não com exame de Papanicolaou e mostrou que as pacientes que fizeram
438 rastreamento com o teste de HPV apresentaram uma taxa de incidência de câncer de colo
439 uterino menor que as pacientes que fizeram somente o exame de Papanicolaou (RR 0,60 IC
440 95% 0,40 – 0,89), mas também sem impacto na mortalidade (Ronco *et al.* 2014). Em ambos os
441 estudos, não foi identificado nenhum benefício em termos de mortalidade e não foram descritos
442 os “custos” do rastreamento com teste de HPV, seja em termos monetários quanto no número
443 de colposcopias e biópsias excedentes. Cabe ressaltar que, nos ensaios clínicos realizados até o
444 momento, a testagem do HPV foi realizada sempre junto com o exame de Papanicolaou, sendo
445 as evidências para sua realização como teste único consideradas insuficientes para ser
446 recomendada (Feldman 2014; Perkins e Stier 2014).

447 Cabe destacar que ambas as alternativas de rastreamento têm custo mais elevado que o
448 exame de Papanicolaou convencional e não se encontram disponíveis no âmbito do Sistema
449 Único de Saúde.

450 Por fim, a mais recente modalidade de prevenção ao câncer de colo uterino é a vacinação
451 contra o vírus HPV. Atualmente, existem três tipos de vacinas disponíveis comercialmente:
452 bivalente (contra subtipos 16 e 18, responsáveis por 70% dos casos de CCU), quadrivalente (a
453 qual atual também sobre os subtipos 6 e 11, responsáveis pelas verrugas anogenitais) e
454 nonavalente (acrescenta os subtipos 31, 33, 45, 52 e 58 a vacina quadrivalente, subtipos esses
455 associados a 20% dos casos de câncer de colo uterino). Além do benefício sobre o CCU descrito
456 acima, a vacina contra o HPV também é capaz de reduzir a incidência de câncer de canal anal,
457 orofaringe, vulva e vagina (Cox e Palefsky 2018). Os ensaios clínicos desenvolvidos até o
458 momento incluíram mulheres entre 15 e 26 anos e mostrou que a vacinação contra o HPV pode
459 reduzir a incidência de câncer de colo uterino invasor, NIC II, NIC III e adenocarcinoma *in situ*
460 em 93 a 100% dos casos na população que não é infectada pelo vírus. A eficácia é
461 significativamente menor na população previamente exposta ao vírus (redução na incidência de

462 44 a 53%), o que motivou as recomendações internacionais de vacinação de adolescentes antes
463 do início da atividade sexual (FUTURE II Study Group 2007; Garland *et al.* 2007; Paavonen *et*
464 *al.* 2009; Hildesheim *et al.* 2014; Joura *et al.* 2015). Ademais, estudos observacionais em países
465 ou regiões em que a vacina foi implantada em larga escala corroboram a eficácia da vacinação
466 na redução do CCU. No Brasil, a vacina quadrivalente é oferecida pelo SUS através do
467 Programa Nacional de Imunizações e a população-alvo são adolescentes de 9-13 anos, isto é,
468 antes do início da atividade sexual e da infecção pelo HPV. Contudo, a cobertura vacinal ainda
469 é baixa, cerca de 45% para as meninas e 20% para os meninos (Lobão *et al.*
470 2018).

471

472 **4 MÉTODOS**

473

474 4.1 DELINEAMENTO E COLETA DE DADOS

475

476 Esta pesquisa trata-se de um estudo de coorte retrospectiva que analisou pacientes com
477 câncer de colo uterino que foram diagnosticadas e receberam assistência médica no Hospital
478 São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e no Hospital
479 Fêmina. Os dados foram coletados através de revisão de prontuários médicos e sistemas de
480 informação em saúde, o qual foi feita por dois revisores independentes. Após a coleta, os dados
481 eram digitados em plataforma eletrônica e tabulados, sendo posteriormente realizado
482 conferência da dupla digitação e coleta para garantia da qualidade do estudo.

483

484 4.2 VARIÁVEIS

485

486 As seguintes variáveis foram coletadas dos prontuários médicos: data de nascimento,
487 hospital onde realizou o tratamento, idade na data da biópsia (em anos), escolaridade, renda,
488 data da primeira consulta, presença e descrição de sintomas no diagnóstico, método
489 anticoncepcional, número de gestações, tabagismo, infecção conhecida por HIV e HPV, cidade
490 de residência, data do diagnóstico, histologia, estadiamento, tratamento realizado, óbito e data
491 do óbito.

492 Em relação aos resultados dos exames de Papanicolaou, foram coletadas as informações
493 sobre se a paciente realizou ou não o exame, data e cidade em que foi realizado, local de coleta,
494 laboratório em que foi analisado, adequabilidade da amostra e resultado. O resultado do exame
495 foi posteriormente reclassificado: os laudos com resultados com lesões intra-epiteliais de

496 qualquer grau ou anormalidades de significado indeterminado foram considerados positivos;
497 exames normais ou com alterações não neoplásicas (infecção, inflamação), foram considerados
498 negativos.

499 Inicialmente, foi planejado que a coleta seria realizada somente através da revisão de
500 prontuários médicos dos hospitais mencionados. Todavia, durante a coleta de dados, foi
501 detectado que existia grande falta de informações sobre o exame nesses arquivos hospitalares.
502 Sendo assim, foi optado por prosseguir com a revisão de duas bases de dados do Ministério da
503 Saúde (MS) que contemplam as informações do rastreamento do câncer de colo uterino:

- 504 • SISCOLO (Sistema de Informação do câncer do colo do útero): sistema informatizado
505 de entrada de dados desenvolvido pelo MS em parceria com o Instituto Nacional do
506 Câncer (INCA), para auxiliar a estruturação do Viva Mulher (Programa Nacional de
507 Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama). Coleta e processa informações sobre
508 identificação de pacientes e laudos de exames citopatológicos e histopatológicos,
509 fornecendo dados para o monitoramento externo da qualidade dos exames, e assim
510 orientando os gerentes estaduais do Programa sobre a qualidade dos laboratórios
511 responsáveis pela leitura dos exames no município.
- 512 • SISCAN (Sistema de Informação do Câncer): é a versão em plataforma *web* que integra
513 o SISCOLO e Sistemas de Informação do Câncer de Mama (SISMAMA), implantada
514 em 30/10/2012. Este sistema tem por objetivo, enquanto ferramenta de gestão, fortalecer
515 as ações de controle e prevenção destes cânceres.

516 Ambos os sistemas mencionados acima são mantidos e gerenciados pelo MS junto com
517 as Secretarias Estaduais de Saúde e, além do objetivo epidemiológico, tem a finalidade de
518 auxiliar na gestão, uma vez que a remuneração dos laboratórios que realizam o teste é baseada
519 na entrada de dados em um dos dois sistemas.

520 No momento da coleta de dados, ambos os sistemas estavam ativos sendo que o
521 SISCOLO era utilizado quase que exclusivamente pela Secretaria de Saúde de Porto Alegre –
522 por conseguinte, alimentado por dados dos laboratórios da mesma cidade – e o SISCAN
523 utilizado pelas Secretarias de Saúde dos outros municípios.

524

525 4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

526

527 O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da
528 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, do Grupo Hospitalar Conceição e da Pontifícia
529 Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

530 Devido a natureza retrospectiva do estudo e também pela probabilidade elevada de que
531 grande parte das pacientes já houvesse falecido no momento da coleta, foi solicitado a dispensa
532 do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao CEP, o que foi aprovado. Sendo assim, os
533 investigadores e os coletadores assinaram Termo de Compromisso de Utilização de Dados e
534 garantiram o sigilo de todas os sujeitos de pesquisa envolvidos.

535

536 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

537

538 Considerando uma taxa verdadeira de exames de Papanicolaou falso-negativo de 50%
539 (valor conservador que geraria o maior tamanho amostral) e precisão de intervalo de confiança
540 de 95% de 0,05, calculou-se tamanho amostral necessário de 375 pacientes para este estudo.
541 Ainda, estimou-se que em torno de 500 mulheres teriam sido tratadas em ambos os hospitais
542 no período estudado, o que superaria esse cálculo. Para análise descritiva, as variáveis contínuas
543 foram descritas por média e desvio-padrão ou mediana e intervalo inter-quartil conforme o tipo
544 de distribuição; as variáveis categóricas foram sumarizadas pela frequência absoluta e relativa.
545 Para estimar o desfecho primário (taxa de resultados falsos-negativos) foi utilizado o método
546 de Clopper-Pearson para estimar o intervalo de confiança de 95%.

547 Para identificar os fatores de risco para um resultado falso-negativo, foi utilizado a
548 regressão de Poisson com variância robusta para estimar o risco relativo (RR) (Barros e
549 Hirakata 2003). Inicialmente, foram feitos modelos univariados utilizando as variáveis: idade,
550 hospital, presença de sintomas, descrição dos sintomas, método anticoncepcional, número de
551 filhos, tabagismo, infecção por HIV, infecção por HPV, cidade de residência, histologia e
552 estadió clínico. Posteriormente, as variáveis com *p-valor* inferior à 20% foram selecionadas
553 para a construção do modelo multivariado; depois, foram inseridas as variáveis que não haviam
554 sido selecionadas para avaliar se eram significativas no modelo multivariado. Por fim, com o
555 modelo final foi realizado análise de resíduos para avaliar o ajuste do mesmo.

556 Também foi realizado análise exploratória de sobrevida, definida como o tempo
557 decorrido da data do diagnóstico até a data do óbito, com o objetivo de avaliar se a presença de
558 resultado falso-negativo no citopatológico estava associado com pior prognóstico. Dessa forma,
559 foi utilizado o método de Kaplan-Meier para estimativa das curvas de sobrevida e o teste de
560 *log-rank* para comparação entre os subgrupos.

561 As análises foram feitas utilizando o software SPSS versão 23.

562

563 5 JUSTIFICATIVA

564

565 O câncer de colo uterino permanece como um grave problema de saúde pública no
566 Brasil e em outros países de baixa e média renda, apesar de quase um século de estratégias de
567 rastreamento efetivas. Infelizmente, é comum na prática clínica da Oncologia assistir pacientes
568 jovens, com doença em estágio avançado, apresentando dor de difícil controle, obstrução
569 urinária, fístulas e infecções de repetição, morrendo precocemente por uma doença passível de
570 prevenção.

571 Apesar de a vacinação contra o HPV ter o potencial de reduzir em até 90% a incidência
572 do câncer de colo uterino, essa é uma estratégia de longo prazo e que não está disponível ainda
573 em vários países de baixa renda. Nesses locais, a prevenção do CCU continua sendo pelo exame
574 de Papanicolaou convencional, sem exame citopatológico líquido ou testagem de HPV. Mesmo
575 com sua eficácia no diagnóstico precoce conhecida há muitos anos, diversas limitações do teste
576 ocorrem na vida real, principalmente em relação à coleta e análise dos resultados, levando a
577 que várias mulheres, mesmo realizando o exame de maneira recomendada pelo Ministério da
578 Saúde, sejam “perdidas” no rastreamento e terminem por ser diagnosticados em estádios
579 avançados da doença.

580 Com o presente estudo, pretendemos avaliar a qualidade do exame de Papanicolaou no
581 nosso meio através de uma amostra de pacientes com câncer de colo uterino, revisando seu
582 prontuário médico e os sistemas de informação do Ministério da Saúde, para saber quantos
583 exames falsos-negativos ocorreram, isto é, quantas pacientes “perderam” a oportunidade de
584 serem diagnosticadas com lesões pré-cancerígenas ou em estádios precoces. Além disso,
585 avaliamos quais fatores estão associadas a essas falhas do rastreamento e se essas falhas estão
586 associadas a um pior prognóstico da neoplasia. Dessa forma, acreditamos que as informações
587 obtidas pelo estudo ajudarão os gestores de saúde no controle do rastreamento do câncer de
588 colo uterino, podendo planejar ações que visem melhorar o acesso e a qualidade do exame de
589 Papanicolaou.

590

591 **6 OBJETIVOS**

592

593 **6.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

594

595 Estimar a taxa de resultados falso-negativos do exame Papanicolau nas pacientes com
596 câncer de colo uterino.

597

598 **6.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

599

- 600 • Avaliar associação entre características sociodemográficas e clinicopatológicas das
601 pacientes e exame com resultado falso-negativo;
- 602 • Avaliar associação entre estadiamento ao diagnóstico e exame falso-negativo;
- 603 • Avaliar associação entre características dos locais de coleta e análise do exame
604 citopatológico e resultados falsos-negativos;
- 605 • Avaliar se exame de rastreamento falso-negativo está associado a sobrevida.

606

607

608

609

610 **7 REFERÊNCIAS**

611

612 Barcelos MRB, Lima R de CD, Tomasi E, Nunes BP, Duro SMS, Facchini LA. Quality of
613 cervical cancer screening in Brazil: external assessment of the PMAQ. *Revista de Saúde*
614 *Pública* [Internet]. 2017 [acesso em 18 jun 2018];51(0). Disponível em:
615 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-9102017000100261&lng=en&tlng=en)
616 [9102017000100261&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-9102017000100261&lng=en&tlng=en)

617

618 Barros AJD, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an
619 empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med*
620 *Res Methodol* [Internet]. 2003 [acesso em 18 jun 2018];3:21:1-13. Disponível em:
621 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14567763>

622

623 Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP. A comprehensive program for cervical cancer detection
624 and management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1992 [acesso em 18 jun
625 2018];166(4):1254–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1566781>

626

627 Bergström R, Sparén P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following
628 cytological screening. *Br J Cancer* [Internet]. 1999 [acesso em 18 jun 2018];81(1):159–
629 66. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10487628>

630

631 Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and
632 assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monographs* [Internet]. 2003 [acesso em 18
633 jun 2018];(31):3–13. Disponível em: [https://www.semanticscholar.org/paper/Chapter-](https://www.semanticscholar.org/paper/Chapter-1%3A-Human-papillomavirus-and-cervical-and-of-Bosch-Sanjosé/c16d967d762afb05424f3b1d889e38a488e60471?navId=extracted)
634 [1%3A-Human-papillomavirus-and-cervical-and-of-Bosch-](https://www.semanticscholar.org/paper/Chapter-1%3A-Human-papillomavirus-and-cervical-and-of-Bosch-Sanjosé/c16d967d762afb05424f3b1d889e38a488e60471?navId=extracted)
635 [Sanjosé/c16d967d762afb05424f3b1d889e38a488e60471?navId=extracted](https://www.semanticscholar.org/paper/Chapter-1%3A-Human-papillomavirus-and-cervical-and-of-Bosch-Sanjosé/c16d967d762afb05424f3b1d889e38a488e60471?navId=extracted)

636

637 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018:
638 GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185
639 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2018 [acesso em 23 jun
640 2018];68(6):394–424. Disponível em:
641 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>

642

643 Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 [acesso
644 em 23 jun 2018];334(16):1030–8. Disponível em:
645 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199604183341606>

646

647 Castillo M, Astudillo A, Clavero O, Velasco J, Ibáñez R, de Sanjosé S. Poor Cervical Cancer
648 Screening Attendance and False Negatives. A Call for Organized Screening. *Consolaro*
649 *MEL*, organizador. *PLOS ONE* [Internet]. 2016 [acesso em 10 jan
650 2019];11(8):e0161403. Disponível em:
651 <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0161403>

652

653 Center for Disease Control. Regulations for implementing Clinical Laboratory Improvement
654 Amendments of 1988: a summary. *JAMA* [Internet]. 1992 [acesso em 18 jun
655 2018];267(13):1725–34. Disponível em:
656 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/396101>

657

658

- 659 Clarke MA, Fetterman B, Cheung LC, Wentzensen N, Gage JC, Katki HA, et al. Epidemiologic
660 Evidence That Excess Body Weight Increases Risk of Cervical Cancer by Decreased
661 Detection of Precancer. *JCO* [Internet]. 2018 [acesso em 16 jan 2019];36(12):1184–91.
662 Disponível em:
663 [http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.3442?url_ver=Z39.88-](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.3442?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
664 [2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.3442?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
665
- 666 Correa M da S, Silveira DS da, Siqueira FV, Facchini LA, Piccini RX, Thumé E, et al. Pap test
667 coverage and adequacy in the South and Northeast of Brazil. *Cad Saude Publica*
668 [Internet]. 2012 [acesso em 22 jun 2018];28(12):2257–66. Disponível em:
669 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012001400005&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
670 [311X2012001400005&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012001400005&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
671
- 672 Costa MOLP, Heráclio SA, Coelho AVC, Acioly VL, Souza PRE, Correia MTS. Comparison
673 of conventional Papanicolaou cytology samples with liquid-based cervical cytology
674 samples from women in Pernambuco, Brazil. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2015
675 [acesso em 22 jun 2018];48(9):831–8. Disponível em:
676 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2015005054252&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
677 [879X2015005054252&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2015005054252&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
678
- 679 Cox JT, Palefsky JM. Human papillomavirus vaccination. In: UpToDate. Waltham, MA:
680 UpToDate [Internet]; 2018 [acesso em 16 dez 2018]. Disponível em:
681 [https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-](https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=Human%20papillomavirus%20vaccination&source=search_result&selectedTitle=2~102&usage_type=default&display_rank=1)
682 [vaccination?search=Human%20papillomavirus%20vaccination&source=search_result&](https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=Human%20papillomavirus%20vaccination&source=search_result&selectedTitle=2~102&usage_type=default&display_rank=1)
683 [selectedTitle=2~102&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=Human%20papillomavirus%20vaccination&source=search_result&selectedTitle=2~102&usage_type=default&display_rank=1)
684
- 685 Denny L, Wright T. Strategies for Overcoming the Barriers to Cervical Cancer Screening in
686 Low-Resource Settings. *The Global Library of Women’s Medicine* [Internet]. 2009
687 [acesso em 20 jan 2019]; Disponível em:
688 http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section_view&articleid=22
689
- 690 Devesa SS, Silverman DT, Young JL, Pollack ES, Brown CC, Horm JW, et al. Cancer
691 incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-84. *J Natl Cancer*
692 *Inst* [Internet]. 1987 [acesso em 18 jun 2018];79(4):701–70. Disponível em:
693 [https://academic.oup.com/jnci/article-](https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/79/4/701/930777?redirectedFrom=fulltext)
694 [abstract/79/4/701/930777?redirectedFrom=fulltext](https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/79/4/701/930777?redirectedFrom=fulltext)
695
- 696 DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, organizadores. *Devita, Hellman, and Rosenberg’s*
697 *cancer: principles & practice of oncology*. 10th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer;
698 2015.
699
- 700 Feldman S. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening: is it time to
701 abandon Papanicolaou testing? *JAMA Intern Med* [Internet]. 2014 [acesso em 18 jun
702 2018];174(10):1539–40. Disponível em:
703 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/1890289>
704
- 705 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and
706 mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J*
707 *Cancer* [Internet]. 2015 [acesso em 18 jun 2018];136(5):E359-386. Disponível em:
708 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29210>

- 709
710 FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-
711 grade cervical lesions. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 [acesso em 18 jun
712 2018];356(19):1915–27. Disponível em:
713 https://cdf.nejm.org/register/reg_multistep.aspx?cpc=FMAAALLV0119A&promo=ON
714 [FQNA86&query=cm_ra&utm_source=nejm&utm_medium=cm&utm_campaign=na18](https://cdf.nejm.org/register/reg_multistep.aspx?cpc=FMAAALLV0119A&promo=ON)
715
- 716 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al.
717 Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N*
718 *Engl J Med* [Internet]. 2007 [acesso em 18 jun 2018];356(19):1928–43. Disponível em:
719 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061760>
720
- 721 Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM,
722 Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence,
723 Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-
724 years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden
725 of Disease Study. *JAMA Oncology* [Internet]. 2017 [acesso em 20 jan 2019];3(4):524.
726 Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2588797>
727
- 728 Goodman S, Mody RR, Coffey D, Gorman BK, Luna E, Arnylagos D, et al. Negative Pap tests
729 in women with high-grade cervical lesions on follow-up biopsies: Contributing factors
730 and role of human papillomavirus genotyping. *Diagnostic Cytopathology* [Internet]. 2018
731 [acesso em 18 jun 2018];46(3):239–43. Disponível em:
732 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dc.23874>
733
- 734 Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Masson LF, Little J, Walker LG, et al. Psychological effects of
735 a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *Br J*
736 *Cancer* [Internet]. 2006 [acesso em 18 jun 2018];94(9):1253–62. Disponível em:
737 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361408/>
738
- 739 Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R, et al. Efficacy of the
740 HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the
741 randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* [Internet]. 2014 [acesso em 18
742 jun 2018];32(39):5087–97. Disponível em:
743 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166498/>
744
- 745 Instituto Nacional do Câncer. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do
746 útero [Internet]. 2 ed. Rio de Janeiro: INCA; 2016 [acesso em 18 jun 2018]. Disponível
747 em:
748 <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaora>
749 [streamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaora)
750
- 751 Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Rio
752 de Janeiro: INCA; 2015 [acesso em 18 jun 2018]. Disponível em:
753 <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>
754
- 755 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no
756 Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2018 [acesso em 16 jan 2019]. Disponível em:
757 <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018>
758

- 759 International Agency for Research on Cancer. Cervix Cancer Screening. Lyon, France: IARC
760 Press; 2005. (IARC Handbook of Cancer Prevention).
761
- 762 Johannesson G, Geirsson G, Day N. The effect of mass screening in Iceland, 1965-74, on the
763 incidence and mortality of cervical carcinoma. *Int J Cancer* [Internet]. 1978 [acesso em
764 18 jun 2018];21(4):418–25. Disponível em:
765 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910210404>
766
- 767 Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV
768 vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* [Internet].
769 2015 [acesso em 18 jun 2018];372(8):711–23. Disponível em:
770 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1405044>
771
- 772 Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA*
773 [Internet]. 1989 [acesso em 18 jun 2018];261(5):737–43. Disponível em:
774 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/376198>
775
- 776 Lee BCK, Lam SY, Walker T. Comparison of false negative rates between 100% rapid review
777 and 10% random full rescreening as internal quality control methods in cervical cytology
778 screening. *Acta Cytol* [Internet]. 2009 [acesso em 18 jun 2018];53(3):271–6. Disponível
779 em: <https://www.karger.com/?DOI=10.1159/000325307>
780
- 781 Lobão WM, Duarte FG, Burns JD, Santos CA de ST, Almeida MCC de, Reingold A, et al. Low
782 coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental
783 vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLOS ONE*
784 [Internet]. 2018 [acesso em 10 jan 2019];13(11):e0206726. Disponível em:
785 <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0206726>
786
- 787 Malta DC, Jorge A de O. Análise de tendência de citologia oncótica e mamografia das capitais
788 brasileiras. *Ciência e Cultura* [Internet]. 2014 [acesso em 18 jun 2018];66(1). Disponível
789 em: [http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-
790 67252014000100012](http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252014000100012)
791
- 792 Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 Updated
793 Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests
794 and Cancer Precursors: *Journal of Lower Genital Tract Disease* [Internet]. 2013 [acesso
795 em 18 jun 2018];17:S1–27. Disponível em:
796 [https://journals.lww.com/jlgttd/Abstract/2013/04001/2012_Updated_Consensus_Guideli
797 nes_for_the.1.aspx](https://journals.lww.com/jlgttd/Abstract/2013/04001/2012_Updated_Consensus_Guidelines_for_the.1.aspx)
798
- 799 Mayo Clinic. Pap smear [Internet]. [acesso em 8 jan 2019]. Disponível em:
800 <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/pap-smear/about/pac-20394841>
801
- 802 Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for
803 Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence
804 Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*
805 [Internet]. 2018 [acesso em 10 jan 2019];320(7):687–705. Disponível em:
806 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2697703>
807
- 808 Moss S, Gray A, Marteau T, Legood R, Henstock E, Maissi E. Evaluation of HPV/LBC

- 809 Cervical Screening Pilot Studies [Internet]. Sutton: Institute of Cancer Research; 2003
810 [acesso em 18 jun 2018]. Disponível em: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/>
811
- 812 Nascimento MI do, Rabelo IMMA, Cardoso FSP, Musse RNV. Waiting time for the first
813 colposcopic examination in women with abnormal Papanicolaou test. *Rev Bras Ginecol*
814 *Obstet* [Internet]. 2015 [acesso em 18 jun 2018];37(8):381–7. Disponível em:
815 http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032015000800381
816
- 817 Nieminen P, Kallio M, Hakama M. The effect of mass screening on incidence and mortality of
818 squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1995 [acesso
819 em 18 jun 2018];85(6):1017–21. Disponível em:
820 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7770247>
821
- 822 Niloff JM, Chamberlain J. Screening for cancer in women. In: *Reproductive health care for*
823 *women and babies*. Oxford, England: Oxford University Press; 1995. p. 11–125.
824
- 825 Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D, et al. Efficacy of human
826 papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and
827 precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind,
828 randomised study in young women. *Lancet* [Internet]. 2009 [acesso em 18 jun
829 2018];374(9686):301–14. Disponível em:
830 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61248-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61248-4/fulltext)
831
- 832 Papanicolaou GN, Traut HF. The Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of the
833 Uterus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 1941;42(2):193–206.
834 Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(16\)40621-6/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(16)40621-6/abstract)
835
- 836 Payne N, Chilcott J, McGoogan E. Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and
837 systematic review. *Health Technol Assess* [Internet]. 2000 [acesso em 18 jun
838 2018];4(18):1–73. Disponível em:
839 <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta4180#/abstract>
840
- 841 Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a
842 systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* [Internet]. dez 2013 [acesso
843 em 16 de junho de 2018];2(1). Disponível em:
844 <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-2-35>
845
- 846 Perkins RB, Stier EA. Should U.S. women be screened for cervical cancer with pap tests, HPV
847 tests, or both? *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 [acesso em 18 jun 2018];161(4):295–7.
848 Disponível em: [https://annals.org/aim/article-abstract/1879767/should-u-s-women-](https://annals.org/aim/article-abstract/1879767/should-u-s-women-screened-cervical-cancer-pap-tests-hpv)
849 [screened-cervical-cancer-pap-tests-hpv](https://annals.org/aim/article-abstract/1879767/should-u-s-women-screened-cervical-cancer-pap-tests-hpv)
850
- 851 Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from
852 cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*
853 [Internet]. 1999 [acesso em 18 jun 2018];318(7188):904–904. Disponível em:
854 <http://www.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=10102852>
855
- 856 Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-
857 based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European
858 randomised controlled trials. *Lancet* [Internet]. 2014 [acesso em 18 jun

- 859 2018];383(9916):524–32. Disponível em:
860 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62218-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62218-7/fulltext)
861
- 862 Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy
863 of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and
864 cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet].
865 2010 [acesso em 18 jun 2018];11(3):249–57. Disponível em:
866 [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(09\)70360-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(09)70360-2/fulltext)
867
- 868 Santos F, de Brito R, dos Santos D. Exame Papanicolaou: Avaliação da qualidade do esfregaço
869 cervical. *Revista Rene* [Internet]. 2011 [acesso em 29 jan 2019];12(2):645–8. Disponível
870 em: <http://www.periodicos.ufc.br/rene/article/view/4308>
871
- 872 Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, et al. American
873 Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA:*
874 *A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2002 [acesso em 18 jun 2018];52(6):342–62.
875 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/canjclin.52.6.342>
876
- 877 Schiffman M, Solomon D. Cervical-Cancer Screening with Human Papillomavirus and
878 Cytologic Cotesting. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 [acesso em 18
879 jun 2018];369(24):2324–31. Disponível em:
880 <http://iacld.ir/DL/elm/cervicalcancerscreeningwithhumanpapillomavirusandcytologiccotesting.pdf>
881
882
- 883 Shingleton HM, Patrick RL, Johnston WW, Smith RA. The current status of the Papanicolaou
884 smear. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1995 [acesso em 18 jun 2018];45(5):305–20.
885 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/canjclin.45.5.305>
886
- 887 Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda
888 System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* [Internet]. 2002
889 [acesso em 18 jun 2018];287(16):2114–9. Disponível em:
890 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/194863>
891
- 892 Vilos GA. The history of the Papanicolaou smear and the odyssey of George and Andromache
893 Papanicolaou. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1998 [acesso em 18 jun 2018];91(3):479–83.
894 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491881>
895
- 896 Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina*
897 *Sanit Panam* [Internet]. 1968 [acesso em 18 jun 2018];65(4):281–393. Disponível em:
898 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>
899
900

901 **8 ARTIGO**

902

903 Alta taxa de exames de Papanicolaou falso-negativo em Porto Alegre, Brasil: hora de sair da
904 cobertura para a qualidade.

905

906 High rate of false-negative Papanicolaou smears in Porto Alegre, Brazil: time to change from
907 coverage to quality.

908

909 Paulo Ricardo Santos Nunes Filho, Mestrando em Epidemiologia pela UFRGS;

910

911 UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

912

913

914

915

916

917 A ser enviado a revista *Gynecologic Oncology*.

918

TITLE PAGE

919

920

921 **Title:** High rate of false-negative Papanicolaou smears in Porto Alegre, Brazil: time to change
922 from coverage to quality.

923

924 **Authors:** Paulo Ricardo Santos Nunes Filho^{1,2}, Mahira de Oliveira Rosa², Gabriel Lenz²,
925 Rodrigo Pellegrini², Carísi Anne Polanczyk¹, Patrícia Klarmann Ziegelmann¹

926

927 1- Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto
928 Alegre, Brazil

929 2- São Lucas Hospital, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre,
930 Rio Grande do Sul

931

932 **Corresponding author:**

933 Paulo Ricardo Santos Nunes Filho, MD.

934 São Lucas Hospital, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul

935 Address: Ipiranga Avenue, 6690, ZIP: 90619-900 – Jardim Botânico, Porto Alegre, Rio
936 Grande do Sul, Brazil

937 E-mail: paulornunesf@gmail.com

938

939

940

ABSTRACT**OBJECTIVES:**

This study aimed to estimate the Papanicolaou test false-negative (FN) rate based on a sample of cervical cancer (CC) patients, and assess possible associated factors and survival.

METHODS:

Retrospective cohort study evaluating women who were diagnosed with CC in two hospitals from Porto Alegre, Brazil between January 2012 and August 2017. Data were extracted from medical charts and public databases. Patients with available Papanicolaou test results are presented individually. Clopper-Pearson method was used to compute the FN rate confidence interval (CI). Poisson regression with a robust estimator was conducted to estimate relative risks (RR) and 95% confidence interval. Kaplan-Meier method and log-rank test were performed to calculate and compare overall survival (OS).

RESULTS:

A total of 319 patients were included in this study. The mean age was 48.34 years, most had squamous histology (83.7%), 82.3% were diagnosed with stage II-IV CC and chemoradiation was the most frequent treatment. FN rate was 53.1% (95% CI: 38.3% - 67.5%, p -value < 0.001). In the multivariate model, only stage I-II was a significantly associated factor (RR 1.57, 95% CI: 1.03 – 2.40, p -value 0.036). Patients with an FN or unavailable/not screened result had worse survival (p -value = 0.039).

CONCLUSIONS:

FN rates in CC patients in our study is higher than found in other countries. Low clinical stage at diagnosis was the only identified associated factor. FN results were associated with worse survival. Therefore, public health stakeholders should drive efforts to improve Papanicolaou test quality or consider other screening strategies.

KEYWORDS: Cervical cancer; Papanicolau test; False-negative results; Brazil

Highlights:

- The estimated false-negative Papanicolaou test rate for cervical cancer patients (53.1%) was higher than found in high-income countries.
- Early clinical stage at diagnosis was an associated factor for a false-negative result (relative risk = 1.57)
- Patients with a false-negative Papanicolaou test have worse overall survival.

974 INTRODUCTION

975

976 Cervical cancer (CC) is a common health issue and ranks fourth in incidence and
977 mortality worldwide [1]. In 2018, there were 570,000 and 311,000 estimated new cases and
978 deaths, respectively [1,2]. Nonetheless, it is a disease of low- and middle-income countries.
979 While there was a 7.5% increase in CC deaths worldwide between 1980 and 2012, in high-
980 income countries there was a reduction of about 70-80% in its mortality, chiefly due to effective
981 screening programs and better healthcare access [3]. In Brazil, 16,370 new CC cases were
982 estimated for 2018-19 years and the disease is the third most common cancer in the female
983 population [4].

984 Although never evaluated in a clinical trial, the Papanicolaou test (cervicovaginal
985 cytology) is considered an effective tool, primarily due to CC incidence and mortality
986 reductions in all countries where it was implemented as national health policy [5–8].
987 Nevertheless, the Papanicolaou test has limitations regarding sensitivity, reproducibility and
988 quality issues. Moreover, around 15-25% of patients with CC precursors lesions have a negative
989 test and it is estimated that one-third of false-negative test results are related to sampling
990 questions; thus, they can be reduced by using the correct technique to obtain the specimen of
991 the cervix [9,10].

992 In Brazil, only in the 1980s, the Health Ministry started national screening programs,
993 which were implemented in the 1990s. For women insured by Brazil's National Health System,
994 the only available test is Papanicolaou. The exam is usually collected in basic health unities and
995 analyzed in local pathology laboratories. Data from Brazilian national surveys estimate a
996 Papanicolaou test coverage rate of about 87% of women aged between 25 and 64 years [11].
997 Currently, there is no implemented national quality control of CC screening [12].

998 Therefore, since data about CC screening quality are lacking, the first aim of this study
999 is to estimate the Papanicolaou test false-negative rate in CC patients and assess possible
1000 associated factors and survival.

1001

1002 METHODS

1003

1004 *Study design and Data collection*

1005

1006 A retrospective cohort study was carried out evaluating women who were diagnosed
1007 with uterine cervical cancer in two reference hospitals from Porto Alegre, Brazil between

1008 January 2012 and August 2017. Patients were identified from administrative lists from each site
1009 and all of them were insured by the Brazilian government's National Health System. There were
1010 no restrictions for inclusion, like age or comorbidities. One hospital is an academic medical
1011 center (Hospital São Lucas da PUCRS) and the other is a tertiary public hospital (Hospital
1012 Fêmeina); both assist patients from all over the state of Rio Grande do Sul. In Brazil, CC
1013 screening with Papanicolaou test is collected at primary care setting (Basic Health Units) and
1014 analyzed in local pathology laboratories. Patients with a positive Papanicolaou test, or with
1015 signs or symptoms of CC, are referred to those hospitals for diagnosis and oncologic treatment.

1016 All identified CC cases had their medical charts reviewed in order to retrieve
1017 information regarding demographic and clinical-pathological characteristics: birthdate, age at
1018 diagnosis, symptoms at diagnosis, contraception method, number of pregnancies, smoking
1019 history, HIV (human immunodeficiency virus) and HPV (human papillomavirus) status, city of
1020 residence, date of biopsy, histology, stage according to the International Federation of
1021 Gynecology and Obstetrics (FIGO), treatments performed, survival status and date of death.

1022 Data on previous cervicovaginal cytology results were extracted from medical records
1023 or from public databases. Currently in Brazil, there are two unconnected databases with data
1024 regarding CC screening: SISCOLO (*Sistema de Informação do câncer do colo do útero -*
1025 *Cervical Cancer Information System*), which is a computer-based system developed in 1999,
1026 and SISCAN (*Sistema de Informação do Câncer - Cancer Information System*), which is a web-
1027 based system established in 2012. In both platforms, pathology labs insert Papanicolaou test
1028 results along with patients' data in order to inform the Brazilian Health Ministry and other
1029 public agencies. The main objectives are to control exams payment and external control of
1030 cervical cancer screening. As of January 2019, both systems are active but not connected;
1031 therefore, pathology labs from some cities insert their data in SISCOLO and other labs in
1032 SISCAN. Thus, both platforms were manually reviewed in order to retrieve information on
1033 Papanicolaou test results.

1034 From all available Papanicolaou tests, only those collected within 5.5 years before CC
1035 diagnosis were collected [13]. Papanicolaou test reports were standardized according to the
1036 Bethesda System 2001 and Brazilian national guidelines. For this study, a Papanicolaou test
1037 was considered *positive* if the pathological report was: Atypical Squamous Cells of
1038 Undetermined Significance (ASC-US), Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-grade
1039 Squamous Intraepithelial Lesion (ASC-H), Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
1040 (LSIL), High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL), Atypical Glandular Cells (AGC),

1041 AGC favor neoplastic, endocervical adenocarcinoma *in situ* or adenocarcinoma. All other
1042 results, including inflammatory or infectious abnormalities, were considered *negative*.

1043 Therefore, since all patients included in this study were diagnosed with CC, we
1044 considered all *negative* results as *false-negatives* (FN) and all positive results as *true-positives*
1045 (TP). Patients without data on SISCOLO or SISCAN were considered *Unavailable/Not*
1046 *screened*, as we cannot rule out if indeed those patients did not perform the Papanicolaou test
1047 or if its result was not inserted in public databases.

1048 The sample size was calculated based on false-negative rate estimation. Considering
1049 that the true rate is 50% (a conservative value that generated the largest sample size required),
1050 and 95% confidence interval precision of 0.05, the sample size calculated is 375. Nonetheless,
1051 as all patients treated for CC in both hospitals, from January 2012 to August 2017, were planned
1052 to be included, it was expected that at least 500 women eligible for the study would be
1053 identified, which was higher than the value calculated for the sample size.

1054 In order to minimize potential sources of bias, all consecutive patients between January
1055 2012 and August 2017 were included in this study, and medical records were reviewed by two
1056 independent researchers.

1057

1058 *Ethical considerations*

1059

1060 The Research Ethics Committee of the Federal University of Rio Grande do Sul
1061 approved this study as well as institutional review boards of each study site. All study
1062 investigators signed a Commitment to the Use of Data Form. Information regarding the
1063 identification of patients was anonymized before analysis.

1064

1065 *Statistical analysis*

1066

1067 For summary description, quantitative variables are described by their mean (standard
1068 deviation) and qualitative ones by absolute and relative frequencies. The Clopper-Pearson
1069 method was used to compute the FN rate confidence interval. In order to evaluate possible risk
1070 factors for an FN result, Poisson regression with a robust estimator was conducted to calculate
1071 relative risks (RR) and 95% confidence interval (CI), with Wald test to compute p-values [14].
1072 First, univariate models were constructed with clinical-pathological variables as predictors and
1073 Papanicolaou test results categorized as FN or TP as the outcome. Thereafter, variables that had
1074 a p-value lower than 0.20 were selected to construct a multivariate model. Pearson chi-squared

1075 statistic was used to evaluate models fit. The Kaplan-Meier method and the log-rank test were
1076 performed to estimate overall survival (OS) and compare distribution according to the
1077 Papanicolaou test result, respectively. OS was defined as the timeframe from the date of the
1078 first biopsy to date of death (or last hospital visit, for censored patients). A 5% level was
1079 assumed as significant. All analyses were conducted using SPSS version 23 (IBM Corp,
1080 Armonk, NY).

1081

1082 **RESULTS**

1083

1084 *Patients' characteristics*

1085

1086 Overall, 319 consecutive patients diagnosed with cervical cancer were included in this
1087 study. However, 270 (84.6%) patients had no information regarding CC screening in medical
1088 charts or public databases. It is impossible to say if they were not screened or if the
1089 Papanicolaou test was not recorded. Therefore, the final sample for the Papanicolaou test results
1090 analysis was 49 patients.

1091 Concerning the entire sample, mean age was 48.34 years, 52.7% were assisted in Femina
1092 Hospital, 86.3% were symptomatic at diagnosis, 39.5% used hormonal contraception methods,
1093 58.9% had 3 or more children and 62.7% were never smokers. Only 16 (6.8%) and 4 (3%)
1094 patients had HIV or HPV infection, respectively. A total of 82.3% lived in the city of Porto
1095 Alegre or its metropolitan area. Regarding pathological characteristics, most patients had
1096 squamous histology (83.7%), 82.3% were diagnosed with stage II-IV cervical cancer and,
1097 therefore, chemoradiation was the most frequent treatment performed (79.2%) (**Table 1**).
1098 Patients without data about CC screening had similar characteristics to the entire sample.

1099

1100 *False-negative rate and risk factors*

1101

1102 A total of 26 out of 49 (53.1%) patients with available CC screening were identified as
1103 having a false-negative Papanicolaou test result. Therefore, the estimated false-negative
1104 Papanicolaou test rate in our sample was 53.1% (95% CI: 38.3% - 67.5%) – **Table 2**. FN
1105 patients were slightly younger (mean age 48.2 vs 52.8 years-old) and were more frequently
1106 assisted at São Lucas Hospital (57.7% vs 47.8%). Regarding symptoms at diagnosis, 12% with
1107 FN were asymptomatic as opposite to 47.3% with a TP result. Patients with a FN result used
1108 more frequently hormonal contraception methods (52.9% vs 22.2%), were never smokers

1109 (66.7% vs 55.6%), HIV negative (83.3% vs 65.2%), and resided in Porto Alegre city or
1110 metropolitan area (80.8% vs 60.9%). The median number of children and histological type were
1111 similar between subgroups. Of note, patients with an FN result had a lower rate of advanced
1112 (III-IV) clinical stage at diagnosis than TP patients (66.7% vs 95.3%) – **Table 1**.

1113 **Table 3** describes Papanicolaou test results from available patients, with age, symptoms
1114 at diagnosis and dates of the first hospital visit and diagnosis. Of the 23 patients with at least
1115 one positive test, 6 (26.1%) had a time interval of more than one year between the date of the
1116 screening test and diagnosis and 4 (17.4%) had that same interval between diagnosis and date
1117 of first hospital visit (proxy for start of oncologic treatment). Moreover, 10 (43.5%) were
1118 symptomatic at diagnosis and 20 (86.9%) had stage III or IV CC. Regarding patients with a
1119 false-negative Papanicolaou test, the time between screening test and date of diagnosis were
1120 variable and most patients with an FN result (84.6%) were symptomatic at diagnosis.

1121 In order to evaluate possible risk factors for an FN test result, relative risks (RR) for
1122 clinical-pathological variables were estimated (**Table 4**). In univariate models, vaginal bleeding
1123 (RR 2.86, 95% CI: 1.03 – 7.90, *p-value* 0.043) and stage I-II at diagnosis (RR 2.00, 95% CI:
1124 1.30 – 3.08, *p-value* 0.002) were statistically significant risk factors. However, in the
1125 multivariate model, only stage I-II was deemed significant (RR 1.57, 95% CI: 1.03 – 2.40, *p-*
1126 *value* 0.036).

1127

1128 *Overall survival*

1129

1130 **Figure 1** shows the Kaplan-Meier survival curve of study patients according to
1131 Papanicolaou test result and availability. Median OS was not reached in any subgroup. Patients
1132 with an FN or unavailable result had a worse survival than patients with a TP result - 75%
1133 percentile OS of 22 months, 23 months, and not reached, respectively (*p-value* = 0.039).

1134

1135 **DISCUSSION**

1136

1137 To the present date, this is the first study to evaluate a false-negative rate in previous
1138 Papanicolaou exams using a sample of Brazilian CC cases. The most notable result is the
1139 estimated rate of 53.1% (95% CI: 38.3% - 67.5%), which suggest that, although the CC
1140 screening coverage in Brazil is high and according to World Health Organization
1141 recommendations, the quality in collection, processing and analyzing cervicovaginal cytology
1142 may be lower than coveted.

1143 Cervical cancer screening with the Papanicolaou test has variable sensitivity (15-65%),
1144 which is improved by the repetition of the exam [13]. Boulanger et al [15] assessed a false-
1145 negative rate in 524 CC cases diagnosed in France in 2006 and found that about 2/3 of them
1146 never had a Pap smear collected or were under screened. Of the remaining patients, 27% had a
1147 labeled normal smear within 3 years before diagnosis. Additionally, another study by Mubiayi
1148 et al found an FN rate of 17.5% in the same country [16]. In Spain, a study conducted in the
1149 Asturias region by Castillo et al found a rate of 27.1% [13]. Kirschiner et al [17] studied a
1150 sample of 112 Danish women with CC and, out of 45 who had a Papanicolaou test result, 11
1151 (9.8%) had a false-negative cytology result. Additionally, Castanon et al reported a national
1152 audit on Papanicolaou smears performed in the United Kingdom in 2006 and found that of 7621
1153 available slides from CC patients, 3759 (49.3%) were labeled as negative and, of those, 25%
1154 were false-negatives at review [18].

1155 One of the challenges with CC screening using the Papanicolaou test is the quality
1156 control of sampling and analysis of cervicovaginal cytology. While the first one is achieved by
1157 the education of health professionals on the technique, there are different strategies in order to
1158 help enhance the analysis. A retrospective examination of smears reported as negative is the
1159 most common approach to the detection of false negative cases [19]. There are two main
1160 methods: 10% random full rescreening, which is mandatory in United States and is more
1161 feasible in large national screening programs [20]; and the 100% rapid rescreening method for
1162 all negative or unsatisfactory cervical smears, which is preferred in United Kingdom and has
1163 previously demonstrated to reduce false-negative rates as compared with the first one [21,22].
1164 Currently, in Brazil, there are no implemented national quality control program on cervical
1165 cancer screening using the Papanicolaou test [12].

1166 In the last 30 years, other methods for cervical cancer screening and prevention have
1167 been developed, including liquid cytology, HPV (co)testing and HPV immunization. The first
1168 one, which is an enhancement of the traditional Papanicolaou test, improves unsatisfactory
1169 samples and reduce evaluation time. However, it does not improve high-grade lesions
1170 detections or survival [23]. HPV testing, associated or not with the Papanicolaou test, has the
1171 greater sensibility and reduces CC incidence; however, clinical trials did not show survival
1172 benefit and demonstrated an increased rate of colposcopies and biopsies, with their associated
1173 risk and costs [24]. Both exams are available in Brazil, nonetheless, they have a higher cost
1174 and, thus, are not covered by the Brazilian National Health System [12]. HPV vaccination can
1175 reduce CC incidence in up to 99% if performed in subjects without the virus infection (before
1176 sexual activity start) [25]. Since 2014, the Brazilian Health Ministry offers the 4-valent vaccine

1177 by the National Health System, targeting 9 to 13 years-old adolescents; still, the coverage is
1178 low, about 20-45% of the targeted population [26].

1179 The secondary objectives of this study were to evaluate possible risk factors and
1180 association of FN results and survival. Due to the low final sample size, multivariate regression
1181 became limited. The only identified factor associated with a high FN rate was stage I-II at
1182 diagnosis (RR 1.57, 95% CI: 1.03-2.40, *p-value* = 0.036). This is probably due to large tumors
1183 are easier to sample in the Papanicolaou test collection, although confusion by other variables
1184 cannot be excluded. Although not previously expected, the time between screening and
1185 diagnosis was more than one year in a significant proportion of patients with a TP test (26.1%),
1186 which may result in more symptoms and advanced stage at diagnosis and more CC associated
1187 complications, like urinary and bowel obstruction. Moreover, of note, a statically significant
1188 survival difference between patients with a TP result and those with an FN or unavailable
1189 results/not screened was found. Although this should be interpreted with caution due to the low
1190 sample size and event rate, it is interesting to observe this difference despite the higher advanced
1191 clinical stage in TP patients. That reinforces the effectiveness of the Papanicolaou test if
1192 performed adequately, as CC screening tool.

1193

1194 **CONCLUSIONS**

1195

1196 In conclusion, false-negative Papanicolaou test rates in CC patients in this study was
1197 greater than in other countries. Low clinical stage at diagnosis was the only identified risk
1198 factor, although others cannot be excluded due to sample size limitations. Additionally, FN
1199 results were associated with worse survival. Therefore, public health stakeholders should drive
1200 efforts to improve Papanicolaou test quality or consider other screening strategies.

1201

1202 **CONFLICT OF INTEREST**

1203

1204 The authors state they do not have any conflict of interest regarding this study.

1205

1206 **FUNDING**

1207

1208 Researchers own resources funded this study and there were not any public or private
1209 grants.

1210

1211 **REFERENCES**

1212

1213 [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal, Global cancer
1214 statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in
1215 185 countries, CA: A Cancer Journal for Clinicians. 68 (2018) 394–424.
1216 doi:10.3322/caac.21492.

1217 [2] Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer
1218 Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted
1219 Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden
1220 of Disease Study, JAMA Oncology. 3 (2017) 524. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688.

1221 [3] V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg, eds., Devita, Hellman, and Rosenberg's
1222 cancer: principles & practice of oncology, 10th edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2015.

1223 [4] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes, Estimativa 2016: Incidência de
1224 Câncer no Brasil, INCA, Rio de Janeiro, 2015.
1225 <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.

1226 [5] L. Peirson, D. Fitzpatrick-Lewis, D. Ciliska, R. Warren, Screening for cervical cancer:
1227 a systematic review and meta-analysis, Systematic Reviews. 2 (2013). doi:10.1186/2046-4053-
1228 2-35.

1229 [6] G. Johannesson, G. Geirsson, N. Day, The effect of mass screening in Iceland, 1965-
1230 74, on the incidence and mortality of cervical carcinoma, Int. J. Cancer. 21 (1978) 418–425.

1231 [7] J.L. Benedet, G.H. Anderson, J.P. Matisic, A comprehensive program for cervical
1232 cancer detection and management, Am. J. Obstet. Gynecol. 166 (1992) 1254–1259.

1233 [8] L.G. Koss, The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy,
1234 JAMA. 261 (1989) 737–743.

1235 [9] H.M. Shingleton, R.L. Patrick, W.W. Johnston, R.A. Smith, The current status of the
1236 Papanicolaou smear, CA Cancer J Clin. 45 (1995) 305–320.

1237 [10] D. Saslow, C.D. Runowicz, D. Solomon, A.-B. Moscicki, R.A. Smith, H.J. Eyre, C.
1238 Cohen, American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and
1239 Cancer, CA: A Cancer Journal for Clinicians. 52 (2002) 342–362.
1240 doi:10.3322/canjclin.52.6.342.

1241 [11] M.R.B. Barcelos, R. de C.D. Lima, E. Tomasi, B.P. Nunes, S.M.S. Duro, L.A. Facchini,
1242 Quality of cervical cancer screening in Brazil: external assessment of the PMAQ, Revista de
1243 Saúde Pública. 51 (2017). doi:10.1590/s1518-8787.2017051006802.

- 1244 [12] Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Coordenação Geral de Ações Estratégicas.
1245 Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica, ed., Diretrizes brasileiras para o rastreamento
1246 do câncer do colo do útero, 2nd ed., INCA, Rio de Janeiro, 2016.
1247 <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaorastrea>
1248 [mentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaorastrea).
- 1249 [13] M. Castillo, A. Astudillo, O. Clavero, J. Velasco, R. Ibanez, S. de Sanjose, Poor Cervical
1250 Cancer Screening Attendance and False Negatives. A Call for Organized Screening, PLOS
1251 ONE. 11 (2016) e0161403. doi:10.1371/journal.pone.0161403.
- 1252 [14] A.J.D. Barros, V.N. Hirakata, Alternatives for logistic regression in cross-sectional
1253 studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio, BMC
1254 Med Res Methodol. 3 (2003) 21. doi:10.1186/1471-2288-3-21.
- 1255 [15] J.-C. Boulanger, R. Fauvet, S. Urrutiaguer, Y. Drean, H. Sevestre, O. Ganry, C.
1256 Bergeron, J. Gondry, Histoire cytologique des cancers du col utérin diagnostiqués en France en
1257 2006, Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 35 (2007) 764–771.
1258 doi:10.1016/j.gyobfe.2007.07.019.
- 1259 [16] N. Mubiayi, E. Bogaert, F. Boman, E. Leblanc, D. Vinatier, J.. Leroy, D. Querleu,
1260 Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin,
1261 Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 30 (2002) 210–217. doi:10.1016/S1297-9589(02)00297-
1262 7.
- 1263 [17] B. Kirschner, S. Poll, C. Rygaard, A. Wåhlin, J. Junge, Screening history in women with
1264 cervical cancer in a Danish population-based screening program, Gynecologic Oncology. 120
1265 (2011) 68–72. doi:10.1016/j.ygyno.2010.09.021.
- 1266 [18] A. Castanon, S. Ferryman, J. Patnick, P. Sasieni, Review of cytology and histopathology
1267 as part of the NHS Cervical Screening Programme audit of invasive cervical cancers,
1268 Cytopathology. 23 (2012) 13–22. doi:10.1111/j.1365-2303.2011.00948.x.
- 1269 [19] A.A. Renshaw, Experts in wonderland: In search of the right test and the scientific
1270 method, Diagnostic Cytopathology. 23 (2000) 297–298. doi:10.1002/1097-
1271 0339(200011)23:5<297::AID-DC1>3.0.CO;2-1.
- 1272 [20] From the Centers for Disease Control. Regulations for implementing Clinical
1273 Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary, JAMA. 267 (1992) 1725–1727,
1274 1731–1734.
- 1275 [21] N. Dudding, Rapid rescreen: A viable alternative to 1:10?, Diagnostic Cytopathology.
1276 24 (2001) 219–221. doi:10.1002/1097-0339(200103)24:3<219::AID-DC1045>3.0.CO;2-Z.

- 1277 [22] B.C.K. Lee, S.Y. Lam, T. Walker, Comparison of false negative rates between 100%
1278 rapid review and 10% random full rescreening as internal quality control methods in cervical
1279 cytology screening, *Acta Cytol.* 53 (2009) 271–276. doi:10.1159/000325307.
- 1280 [23] N. Payne, J. Chilcott, E. McGoogan, Liquid-based cytology in cervical screening: a
1281 rapid and systematic review, *Health Technol Assess.* 4 (2000) 1–73.
- 1282 [24] S. Feldman, Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening: is it
1283 time to abandon Papanicolaou testing?, *JAMA Intern Med.* 174 (2014) 1539–1540.
1284 doi:10.1001/jamainternmed.2014.4021.
- 1285 [25] E.A. Joura, A.R. Giuliano, O.-E. Iversen, C. Bouchard, C. Mao, J. Mehlsen, E.D.
1286 Moreira, Y. Ngan, L.K. Petersen, E. Lazcano-Ponce, P. Pitisuttithum, J.A. Restrepo, G. Stuart,
1287 L. Woelber, Y.C. Yang, J. Cuzick, S.M. Garland, W. Huh, S.K. Kjaer, O.M. Bautista, I.S.F.
1288 Chan, J. Chen, R. Gesser, E. Moeller, M. Ritter, S. Vuocolo, A. Luxembourg, Broad Spectrum
1289 HPV Vaccine Study, A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in
1290 women, *N. Engl. J. Med.* 372 (2015) 711–723. doi:10.1056/NEJMoa1405044.
- 1291 [26] W.M. Lobão, F.G. Duarte, J.D. Burns, C.A. de S.T. Santos, M.C.C. de Almeida, A.
1292 Reingold, E.D.M. Junior, Low coverage of HPV vaccination in the national immunization
1293 programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine
1294 delivery?, *PLOS ONE.* 13 (2018) e0206726. doi:10.1371/journal.pone.0206726.
- 1295
- 1296

1297 **TABLES AND FIGURES**

1298

1299 **Table 1:** Patients' baseline characteristics for the entire sample and according to Papanicolaou
1300 test result/availability.

1301

Variable	All patients n = 319	Pap smear test result		
		False- negative n = 26	True- positive n = 23	Unavailable/Not screened n = 270
Age				
Mean (SD)	48.34 (14.01)	48.5 (15.57)	52.8 (12.89)	48.6 (14.38)
< 25 years-old	2 (0.6%)	0	0	2 (0.7%)
25-64 years-old	247 (77.4%)	20 (76.9%)	18 (78.3%)	209 (77.4%)
≥ 65 years-old	70 (21.9%)	6 (23.1%)	5 (21.7%)	59 (21.9%)
Institution				
São Lucas Hospital	151 (47.3%)	15 (57.7%)	11 (47.8%)	125 (46.3%)
Femina Hospital	168 (52.7%)	11 (42.3%)	12 (52.2%)	145 (53.7%)
Symptoms at diagnosis*				
No	33 (13.8%)	3 (12.0%)	9 (47.4%)	21 (10.8%)
Vaginal bleeding	146 (71.2%)	15 (60.0%)	6 (31.6%)	125 (64.4%)
Vaginal discharge	21 (10.2%)	5 (20.0%)	3 (15.8%)	13 (6.7%)
Pelvic pain	24 (11.7%)	0	0	24 (12.4%)
Dyspareunia	3 (1.5%)	0	0	3 (1.5%)
Others	11 (5.4%)	2 (8.0%)	1 (5.3%)	8 (4.1%)
Contraception*				
No use	43 (37.7%)	5 (29.4%)	6 (66.7%)	32 (36.4%)
Hormonal	45 (39.5%)	9 (52.9%)	2 (22.2%)	34 (38.6%)
Surgical	17 (14.9%)	2 (11.8%)	1 (11.1%)	14 (15.9%)
Post-menopause	6 (5.3%)	1 (5.9%)	0	5 (5.7%)
Barrier methods	3 (2.6%)	0	0	3 (3.4%)
No of children*				
Median (q25 - q75)	3 (2 - 5)	3 (2 - 6)	3 (2 - 5)	3 (2 - 5)
0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)
1	27 (14.6%)	2 (10.0%)	3 (20.0%)	22 (14.7%)
2	48 (25.9%)	4 (20.0%)	4 (26.7%)	40 (26.7%)
3 or more	109 (58.9%)	14 (70.0%)	8 (53.3%)	87 (58.0%)
Smoking history*				
Never	143 (62.7%)	16 (66.7%)	10 (55.6%)	117 (62.9%)

Former	24 (10.5%)	2 (8.3%)	2 (11.1%)	20 (10.8%)
Current	61 (26.8%)	6 (25%)	6 (33.3%)	49 (26.3%)
Known HIV infection				
Yes	16 (6.8%)	0	2 (8.7%)	14 (7.1%)
No	192 (81.7%)	20 (83.3%)	15 (65.2%)	157 (80.1%)
Not tested	27 (11.5%)	4 (16.7%)	6 (26.1%)	25 (12.8%)
Known HPV infection				
Yes	4 (3%)	0	2 (8.7%)	2 (1.7%)
No	19 (14.2%)	2 (7.7%)	0	17 (14.8%)
Not tested	111 (82.8%)	24 (92.3%)	21 (91.3%)	96 (83.5%)
City of residence				
Porto Alegre	100 (36.1%)	13 (50%)	8 (34.8%)	79 (34.6%)
Metropolitan area	128 (46.2%)	8 (30.8%)	6 (26.1%)	114 (50.0%)
Interior	48 (17.3%)	5 (19.2%)	9 (39.1%)	34 (14.9%)
Other state	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
Histology*				
Squamous	236 (83.7%)	22 (88.0%)	20 (87.0%)	194 (82.9%)
Adenocarcinoma	39 (13.8%)	3 (12.0%)	3 (13.0%)	33 (14.1%)
Other	7 (2.5%)	0	0	7 (3.0%)
Clinical Stage*				
I	48 (17.6%)	2 (8.3%)	0	36 (15.9%)
II	89 (32.7%)	6 (25.0%)	1 (4.8%)	65 (28.6%)
III	98 (36%)	10 (41.7%)	14 (66.7%)	91 (40.1%)
IV	37 (13.6%)	6 (25.0%)	6 (28.6%)	35 (15.4%)
Treatment*				
Surgery	48 (16.9%)	4 (16.0%)	9 (40.9%)	35 (14.8%)
Chemoradiation	225 (79.2%)	19 (76.0%)	13 (59.1%)	193 (81.4%)
Paliative chemotherapy	11 (3.9%)	2 (8.0%)	0	9 (3.8%)

1302 *Variables containing missing information.

1303

1304

1305 **Table 2:** Estimated false-negative Papanicolaou test rate (available n = 49).

1306

Pap test result	n(%)	Estimated rate	95% CI
False-negative	26 (53.1)	0.531	0.383 - 0.675
True-positive	23 (46.9)		

1307

1308

Table 3: Papanicolaou test results from available patients, with age and symptoms at diagnosis, clinical stage, date of a first hospital visit and date of diagnosis. IGN=Ignored

Patient	Age	1st Pap test		2nd Pap test		3rd Pap Test		Date of the first hospital visit	Date of diagnosis	Stage	Symptoms at diagnosis
		Date	Result	Date	Result	Date	Result				
1	45	Jan/12	+					Mar/12	Mar/12	IGN	IGN
2	80	Feb/12	+					May/12	Mar/12	III	No
3	35	Jul/11	+					Jan/13	May/13	IV	IGN
4	76	Mar/11	+					Oct/12	Sep/12	III	Vaginal bleeding
5	67	Oct/15	+					Jan/16	Oct/15	III	No
6	48	Jan/10	+					Jan/12	Jun/10	III	No
7	42	Dec/10	+					Mar/12	Apr/11	IV	No
8	42	May/12	+					Jul/12	Jul/12	IV	No
9	52	Feb/12	+					Jul/12	Apr/12	IGN	No
10	56	Dec/10	+					Nov/12	Mar/11	III	No
11	54	Jul/15	+					Aug/16	Aug/15	II	Vaginal bleeding
12	49	Jul/14	+					Jul/17	Dec/16	III	Vaginal discharge
13	52	Apr/15	+					May/16	May/15	III	Vaginal bleeding
14	46	Nov/11	+					Jan/12	Apr/12	IV	IGN
15	55	May/12	+					Dec/12	Dec/12	III	Vaginal discharge
16	42	Jan/11	+	Jan/13	-			Apr/13	Mar/13	III	No
17	58	Aug/09	-	Dec/11	+			Feb/12	Dec/12	III	IGN
18	71	Sep/12	-	Nov/12	+			Jan/12	Sep/12	III	Vaginal bleeding
19	45	Mar/15	-	Aug/15	+			Dec/15	Jan/16	III	Vaginal bleeding
20	79	May/15	-	Jun/15	-	Sep/15	+	Nov/15	Aug/15	III	Vaginal discharge
21	37	Aug/15	+	Mar/16	+			May/17	Apr/17	IV	No
22	51	May/15	-	Dec/15	-	Oct/16	+	Jul/17	Oct/16	III	Other

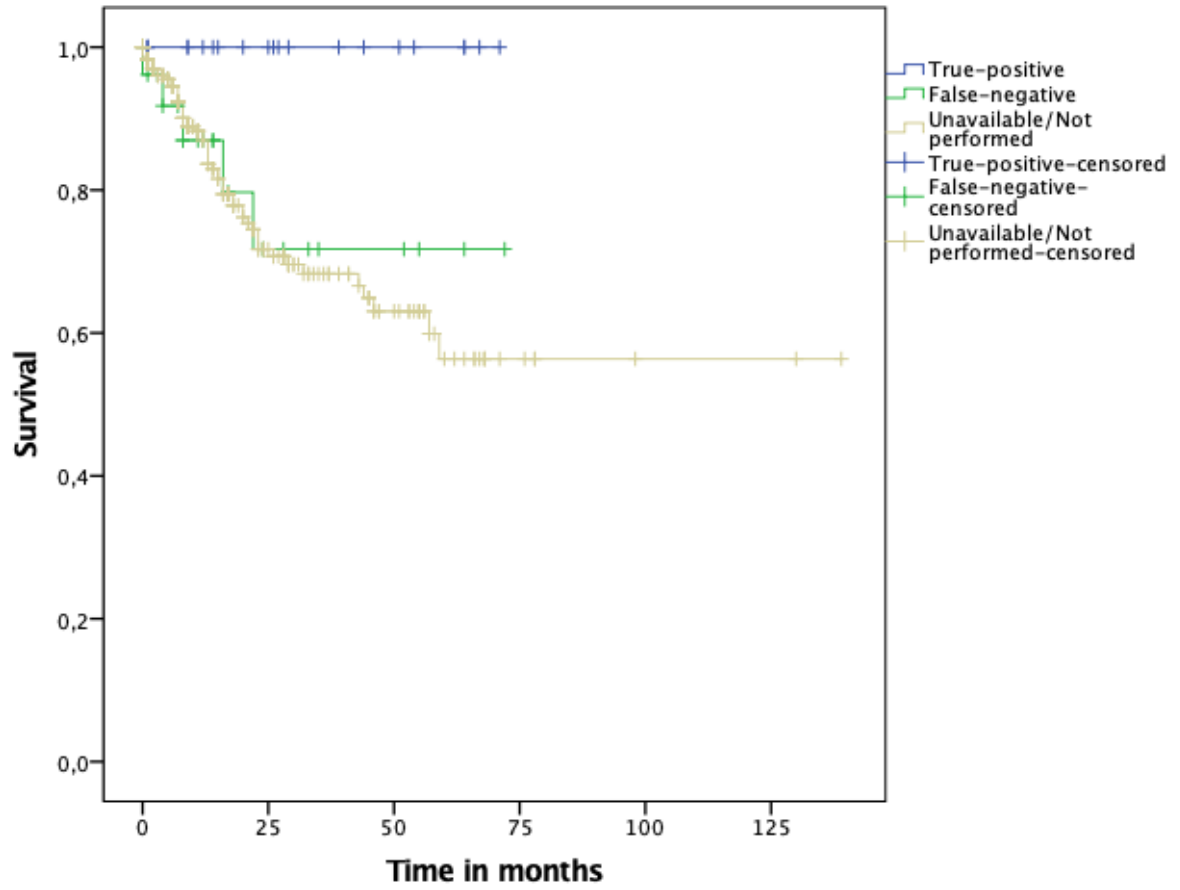
23	56	Dec/15	+	Feb/16	-	Jan/16	Feb/16	IV	Vaginal bleeding
24	28	Jan/11	-			Nov/12	Dec/11	III	Vaginal discharge
25	65	Jul/12	-			Jan/13	Oct/12	III	Vaginal bleeding
26	59	Mar/12	-			Aug/13	Jul/13	IV	Vaginal bleeding
27	38	Jan/14	-			Jan/14	Feb/14	II	Other
28	54	Oct/14	-			Jan/14	Feb/15	IV	IGN
29	47	Sep/14	-			Dec/14	Aug/14	II	Vaginal bleeding
30	39	Mar/15	-			Jan/15	May/15	IV	No
31	45	Oct/14	-			Jan/15	Oct/14	IV	Other
32	68	May/14	-			May/15	Mar/15	III	No
33	57	Mar/15	-			Jun/15	Mar/15	II	Vaginal discharge
34	29	Feb/15	-			Aug/15	Mar/15	III	Vaginal bleeding
35	41	Aug/15	-			Oct/15	Sep/15	II	No
36	71	Jan/15	-			Jan/16	Dec/15	IV	Vaginal discharge
37	41	Oct/11	-			Jan/12	Nov/11	II	Vaginal bleeding
38	49	May/11	-			Jul/12	Sep/11	III	Vaginal bleeding
39	34	Jan/13	-			Apr/13	May/13	III	Vaginal discharge
40	72	May/12	-			May/13	Jul/12	II	Vaginal bleeding
41	36	Jul/15	-			Sep/16	Dec/15	IGN	Vaginal discharge
42	34	Sep/15	-			Apr/17	Apr/16	III	Vaginal bleeding
43	37	Jan/17	-			Jun/17	Jun/17	I	Vaginal bleeding
44	41	Jun/15	-			Jun/17	Jun/17	I	Vaginal bleeding
45	26	Jun/15	-			Feb/16	Dec/15	III	Vaginal bleeding
46	63	Apr/10	-			Aug/12	Jul/12	IV	Vaginal bleeding
47	79	Dec/11	-	Dec/12	-	Jun/12	Nov/11	III	Vaginal bleeding
48	70	Mar/14	-	Oct/15	-	Apr/15	Jan/16	IGN	Vaginal bleeding
49	37	Dec/14	-	Aug/16	-	Oct/17	Nov/17	III	Vaginal bleeding

Table 4: Estimated relative risk (RR) of a false-negative Pap test result by possible predictors.

Characteristic	False-negative rate	UNIVARIATE			MULTIVARIATE		
		RR	95% CI	<i>p</i> -value	RR	95% CI	<i>p</i> -value
Age		0.99	0.97 - 1.01	0.193	0.54	0.17 - 1.77	0.099
Institution				0.495			
	Femina Hospital	11 (47.8%)	1				
	São Lucas Hospital	15 (57.7%)	1.21	0.71 - 2.07			
Symptomatic at diagnosis				0.127			0.233
	No	3 (25%)	1		1		
	Others	7 (63.4%)	2.55	0.87 - 7.47	2.06	0.74 - 5.71	0.164
	Vaginal bleeding	15 (71.4%)	2.86	1.03 - 7.90	2.31	0.88 - 6.11	0.090
Contraception				0.3			
	No use / Post-menopause	6 (50%)	1				
	Surgical	2 (66.7%)	1.33	0.50 - 3.55			0.565
	Hormonal	9 (81.8%)	1.64	0.87 - 3.07			0.125
Number of children				0.345			
	Less than 2	6 (46.2%)	1				
	3 or more	14 (63.6%)	1.38	0.71 - 2.69			
Smoking history				0.480			
	Current or Former	8 (50%)	1				
	Never	16 (61.5%)	1.23	0.69 - 2.19			
City of residence				0.382			
	Interior	5 (35.7%)	1				
	Metropolitan area	8 (57.1%)	1.60	0.69 - 3.69			0.271
	Porto Alegre	13 (61.9%)	1.73	0.80 - 3.78			0.166
Histology				0.915			

	Adenocarcinoma	3 (50%)	1				
	Squamous	22 (52.4%)	1.05	0.45 - 2.45			
Clinical Stage					0.002		0.036
	III-IV	16 (44.4%)	1			1	
	I-II	8 (88.9%)	2.00	1.30 - 3.08		1.57	1.03 - 2.40

Figure 1: Survival according to the Papanicolaou test result (in months).



9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho é o primeiro estudo que avaliou a taxa de exames de Papanicolaou falso-negativos em uma amostra de mulheres com câncer de colo uterino. O principal resultado que foi identificado é a estimativa dessa taxa (53,1%; IC 95% 38,3% - 67,5%), a qual foi superior a encontrada na literatura, principalmente de países e regiões desenvolvidas, como Estados Unidos, Canadá e Europa. Nessas regiões, a taxa de exames de Papanicolaou falso-negativos varia de 5 a 25%, aproximadamente.

A principal limitação do estudo foi a perda do tamanho amostral devido a ausência de dados sobre o rastreamento nos prontuários médicos e nos sistemas de informações do Ministério da Saúde. Isso pode ter acontecido devido a erros de registro ou ausência da realização do exame (o que é sugerido pela alta taxa de pacientes sintomáticas no diagnóstico). Essa perda de informações pode introduzir viés de aferição, uma vez que o rastreamento e seus resultados não foi avaliado nesse grupo de mulheres. Mesmo assim, apesar do tamanho amostral pequeno ($N = 49$), o limite inferior do intervalo de confiança da taxa de resultados falsos-negativos foi de 38.3%. Esse dado sugere que boa parte das pacientes que estão realizando o rastreamento através de citologia cervical podem estar perdendo a oportunidade do diagnóstico precoce, maiores chances de cura e, ainda, gerando uma falsa sensação de segurança e saúde nesses pacientes, o que pode atrasar o tempo para o diagnóstico.

Na regressão multivariável para identificar fatores preditores de resultados falsos-negativos (também prejudicada pelo baixo tamanho amostral), apenas a variável estadio clínico ao diagnóstico foi significativa. As pacientes diagnosticada em estadios I-II tiveram uma taxa de exames falso-negativos de 88.9% versus 44.4% nas pacientes diagnosticadas em estadios III-IV (RR=1,57; IC95%: 1,03 – 2,40; p-valor=0,036). Esse achado pode ser atribuído a maior facilidade em detectar a neoplasia nas mulheres com doença em estágios mais avançados pelo maior volume de doença.

Adicionalmente, em caráter exploratório, foi avaliado a associação entre o resultado do exame citopatológico e a sobrevida das pacientes. As mulheres que tiveram resultado falso-negativo ou sem informação possuíram sobrevida pior (percentil 75%=22 e 23 meses, respectivamente) em comparação as pacientes com resultado verdadeiro-positivo (percentil 75% não atingido). Essa comparação, embora deva ser interpretada com cautela devido ao tamanho amostral e baixa taxa de eventos, é digna de nota, uma vez que as pacientes com resultado falso-negativo apresentavam estadios menores ao diagnóstico.

Duas estratégias se apresentam para tentar reduzir essa alta taxa de resultados falsos-negativos, uma vez que a coleta através das unidades básicas de saúde e a cobertura encontram-se adequadas no País. Primeiro, a adoção em nível nacional de controle de qualidade dos exames de Papanicolaou conforme já preconizado pelo Ministério da Saúde na portaria nº 3.388 de 30 de dezembro de 2013 (QualiCito). Embora já realizada independentemente por alguns laboratórios, essa não é a regra geral. Existem duas técnicas consagradas mundialmente: a reavaliação aleatória de 10% dos exames inicialmente considerados negativos; e a revisão rápida (aproximadamente 30 segundos) de todos os exames negativos. Essas duas estratégias estão em prática nos Estados Unidos e Reino Unido, respectivamente, e são responsáveis pela baixa taxa nessas localidades. A segunda alternativa é adotar outras técnicas de rastreamento, como o exame citológico líquido e a testagem de HPV. Apesar do benefício em sobrevida ser controverso nos ensaios clínicos e do potencial aumento nos custos com colposcopias e biópsias, ambos os testes reduzem o número de amostras insatisfatórias e aumenta a sensibilidade do rastreamento e, conseqüentemente, a taxa de falsos-negativos. Isso poderia se traduzir em um benefício teórico na incidência e mortalidade por CCU no Brasil, considerando as limitações atualmente encontradas.

No longo prazo, a vacinação pelo HPV, introduzida no Programa Nacional de Imunizações em 2014, poderá trazer benefícios maiores que o rastreamento. Ela está sendo administrada para adolescentes de 9-13 anos em todo o País. Isso se deve ao fato de que a eficácia na redução de NIC II ou III é maior na população sem exposição ao vírus, isto é, antes do início da atividade sexual. Porém a cobertura na população-alvo ainda é baixa, chegando a 20% nos meninos. Sendo assim, nas próximas décadas o rastreamento através do exame de Papanicolaou ainda continuará como estratégia principal para o controle do câncer de colo uterino no Brasil.

Em conclusão, o estudo mostrou que a taxa de exames falsos-negativos em uma amostra de pacientes com câncer de colo uterino de Porto Alegre é alta em comparação com os dados da literatura e está associada com estádios I-II ao diagnóstico e pior sobrevida. O controle de qualidade sistemático do rastreamento com o exame de Papanicolaou deve ser considerado prioritário na gestão da saúde pública, uma vez que a cobertura populacional já se encontra em níveis adequados.

10 ANEXOS

10.1 PROJETO DE PESQUISA REGISTRADO NA PLATAFORMA BRASIL

PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AOS RESULTADOS FALSOS NEGATIVOS DE CITOPATÓLOGICOS CERVICAIS ENTRE MULHERES COM CÂNCER DE COLO UTERINO: UM ESTUDO COM BASE EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DE PORTO ALEGRE

Projeto de Dissertação de Mestrado

Programa de Pós Graduação em Epidemiologia da UFRGS

Aluno: Paulo Ricardo Santos Nunes Filho

Orientadora: Professora Dra Patrícia Klarman Ziegelmann

Co-orientadora: Professora Dra Carisi Anne Polanczyk

Desenho do estudo: Transversal Restrospectivo do tipo observacional.

Condições de saúde ou problemas estudados: Câncer de colo uterino (CID-10: C53).

Descritores em Ciências da Saúde: Neoplasias do Colo do Útero; Teste de Papanicolaou; Reações Falso-Negativas.

DESENHO

Trata-se de estudo transversal, retrospectivo e com coleta de dados secundários através de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino atendidas pelo Sistema Único de Saúde no Hospital São Lucas da PUCRS e no Hospital Fêmina (GHC) provenientes de Porto Alegre e região metropolitana (RS). É desenvolvido como pesquisa para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

FINANCIAMENTO

Financiamento próprio

PALAVRAS-CHAVE

Neoplasias do Colo do Útero; Teste de Papanicolaou; Reações Falso-Negativas

RESUMO

As neoplasias malignas de colo uterino são um importante problema de saúde pública no Brasil. Pesquisas apontam que é o terceiro sítio de câncer mais frequente nas mulheres. Sabe-se que o rastreamento através do teste de Papanicolaou é eficaz no controle da doença, reduzindo em mais de

90% a incidência e a mortalidade, e recomendando pelo Ministério da Saúde. Infelizmente, o exame não está disponível em todo o País e, nos locais onde se encontra disponível, existem sérias dificuldades na garantia da qualidade do mesmo. A pesquisa proposta tem por objetivo estimar a prevalência de exames falso-negativos através de uma amostra de pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino atendidas em hospitais de referência de Porto Alegre e região metropolitana e identificar fatores associados com esse resultado. Será realizada através de análise de prontuários médicos e de informações obtidas através do Sistema de Informação do câncer do colo do útero (SISCOLO) do Ministério da Saúde.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero é a terceira neoplasia mais frequente nas mulheres no mundo, com 528.000 novos casos e 266.000 mortes estimadas em 2012 (1). Quase 80% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento, sendo as maiores incidências encontradas nos países da América Latina, Caribe, África Subsaariana e sul e sudeste da Ásia (2). Nos Estados Unidos, estimativas de 2017 apontam 12.820 casos novos, totalizando uma taxa de 7,4 casos para cada 100 mil mulheres/ano e cerca de 4210 mortes. Nesse país, a doença é mais comum em mulheres negras ou hispânicas e a sobrevida em 5 anos é de 67,5% (3). No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (4) estimam que no ano de 2016 ocorreram 16.349 novos casos em todo o Brasil (15,85 casos para cada 100 mil mulheres), sendo a terceira neoplasia mais comum na população feminina e mais frequente na Região Norte do País.

A principal etiologia da doença é a infecção pelo vírus HPV (papiloma vírus humano), a qual está associada com 80% à 90% de todos os casos (5). Cofatores que aumentam o risco de neoplasia invasiva incluem idade, uso prolongado de anticoncepcionais orais (5 anos ou mais), multiparidade (5 ou mais gestações a termo), tabagismo e infecção pelo HIV (2).

O exame de Papanicolaou consiste na análise citopatológica de células do colo uterino e da vagina. Ele pode identificar células anormais da zona de transformação e da junção do ecto e endocérvice, onde a maioria das displasias e neoplasias surgem (6). Embora nunca tenha sido realizado um ensaio clínico, múltiplos estudos observacionais mostrou redução na incidência e mortalidade nos países que o implementaram (7). Em uma meta-análise de 12 estudos de caso-controle, detectou-se redução de 65% no risco de câncer invasivo (6). Os Estados Unidos adotaram o rastreamento na década de 1950 enquanto o Brasil iniciou por volta dos anos 1970. Outra opção de rastreamento é a testagem dos subtipos de HPV de alto risco, porém essa técnica não se encontra disponível pelo SUS (8)(9).

Em relação à frequência ideal de rastreamento, recomenda-se a realização a cada três anos. Essa estratégia mostrou-se eficaz em reduzir custos e intervenções desnecessárias, com taxa de detecção de câncer cervical similar ao rastreamento anual. Um estudo multicêntrico (10) demonstrou que após um exame com resultado negativo, uma nova avaliação pode ser feita em 3 anos em vez de uma vez ao ano, sem prejuízo na proteção oferecida, sendo essa proteção reduzida se o espaçamento for de 5 a 10 anos

entre os exames. Também se concluiu que se deve priorizar as mulheres entre 35 e 60 anos, com seu início alguns anos antes dos 35.

HIPÓTESE

A prevalência de exames de rastreamento falsos-negativos é maior do que a esperada com base na literatura e se associa com um pior estadiamento clínico ao diagnóstico.

OBJETIVO PRIMÁRIO

Estimar a prevalência de resultados falso-negativos do exame Papanicolau nas pacientes com câncer de colo uterino com base em uma amostra de dois hospitais de referência de Porto Alegre.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

- Avaliar associação entre exame com resultado falso-negativo e características sociodemográficas e clinicopatológicas das pacientes.
- Avaliar associação entre exame falso-negativo e estadiamento ao diagnóstico.
- Avaliar associação entre resultados falsos-negativos e características dos locais de coleta e análise do exame citopatológico.

METODOLOGIA PROPOSTA

Serão analisadas todas as pacientes atendidas por câncer de colo de útero no Hospital São Lucas da PUCRS e Hospital Fêmina pelo SUS, no período de Janeiro de 2012 até agosto de 2017. As informações sobre características demográficas (idade, estado civil, escolaridade, profissão, local de residência) e clinicopatológicas (sintomas na ocasião do diagnóstico, tipo histológico, estadiamento clínico, tratamento realizado e sobrevida) serão obtidas através de revisão do prontuário médico. As informações sobre resultado do exame citopatológico, local de coleta e interpretação serão obtido através do Sistema de Informação do câncer do colo do útero (SISCOLO) do Ministério da Saúde. Toda a coleta de dados será realizada por dois pesquisadores de forma independente. Os dados de identificação serão cegados durante a análise e publicação dos resultados (nome e prontuário das pacientes, laboratório e local de coleta, nome do coletador etc). O instrumento de coleta de dados foi construído pelos autores deste estudo utilizando o “GoogleForms” e encontra-se em arquivo anexado a este projeto.

CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Serão incluídas todas as pacientes atendidas por câncer de colo de útero no período acima descrito.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Não existe.

RISCOS

Como não haverá coleta de dados diretos das pacientes, não haverá riscos à saúde individualmente dessas pacientes. Os coletadores com acesso aos prontuários das pacientes garantirão a manutenção do sigilo médico e assinarão Termo de Compromisso de Utilização de Dados.

BENEFÍCIOS

Em nível populacional, as informações obtidas pelo estudo ajudarão os gestores de saúde no controle do rastreamento do câncer de colo uterino, podendo planejar ações que visem melhorar o acesso e a qualidade do exame de Papanicolaou.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

Como o desfecho principal de estudo trata-se de variável binária, serão utilizados o teste binomial para comparar a prevalência de falsos-negativos na amostra estudado com a literatura e os testes exato de Fischer e qui-quadrado para comparações com outras variáveis qualitativas. Os modelos de regressão logbinomial e de Poisson com estimação robusta serão usados para estimar a razão de prevalência das associações entre o desfecho principal e as características das pacientes. Os dados obtidos serão tabulados através do website Google Forms® e analisados usando o software SPSS versão 23 (IBM Corporation, Armonk, NY).

DESFECHO PRIMÁRIO

Prevalência de resultados falsos-negativos entre pacientes com câncer de colo uterino atendidas no Hospital São Lucas da PUCRS e no Hospital Fêmeina (GHC).

DESFECHO SECUNDÁRIO

Não obrigatório

TAMANHO DA AMOSTRA

Não foi realizado cálculo amostral para este estudo devido sua natureza observacional e exploratória. Nossa estimativa é que nos dois hospitais participantes sejam identificadas aproximadamente 500 pacientes aptas a participar do estudo e cujos prontuários serão revisados.

DATA DO PRIMEIRO RECRUTAMENTO: Não se aplica

PAÍS DE RECRUTAMENTO: Brasil

HAVERÁ USO DE FONTES SECUNDÁRIAS DE DADOS? Sim

DETALHAMENTO: os dados do estudo serão obtidos através dos prontuários médicos do Hospital São Lucas da PUCRS e do Hospital Fêmina, como também através do Sistema de Informação do câncer do colo do útero (SISCOLO) do Ministério da Saúde.

NUMERO DE INDIVIDUOS ABORDADOS PESSOALMENTE: Zero

GRUPOS QUE SERÃO DIVIDIDOS OS SUJEITOS DA PESQUISA: Nenhum

ESTUDO MULTICENTRICO NO BRASIL: Não

INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE: Sim, PUCRS e GHC

PROPÕES DISPENSA DO TCLE? Sim. Será utilizado o TCUD (arquivo anexado em anexo a este projeto com assinaturas).

HAVERÁ RETENÇÃO DE AMOSTRAS PARA ARMAZENTAMENTO: Não

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Etapa	Duração	Data
Submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa e análise do projeto pelo Comitê*	7 meses	Dez 2017 até Junho 2018
Coleta de dados	3 meses	Julho até Setembro de 2018
Análise dos dados	1 mês	Outubro
Escrita do referencial teórico e do artigo	11 meses	Janeiro até Novembro de 2018
Defesa da dissertação de mestrado		Dezembro 2018
Submissão do Artigo		Janeiro 2019

* o cronograma previsto para a pesquisa será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP.

ORÇAMENTO FINANCEIRO

- Transporte: R\$ 200,00
- Ligações telefônicas: R\$ 100,00
- Material de escritório: R\$ 100,00

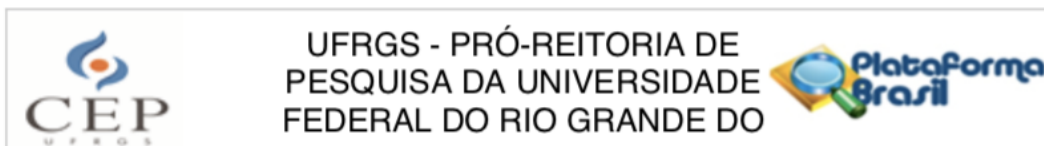
A responsabilidade do orçamento é do pesquisador principal e equipe de pesquisa.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-386.
2. International Agency for Research on Cancer. *Cervix Cancer Screening*. Lyon, France: IARC Press; 2005. (IARC Handbook of Cancer Prevention).
3. Cancer of the Cervix Uteri - Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2017 Jun 11]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes. *Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil* [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2015. 122 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999 Sep;189(1):12-9.

6. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2013 May 24;2:35.
7. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med*. 1996 Apr 18;334(16):1030–8.
8. Gibb RK, Martens MG. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(Suppl 1):S2–11.
9. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero [Internet]. 2nd ed. Rio de Janeiro: INCA; 2016. 114 p. Available from: http://www.citologiaclinica.org.br/site/pdf/documentos/diretrizes-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero_2016.pdf
10. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. *Br Med J Clin Res Ed*. 1986 Sep 13;293(6548):659–64.

10.2 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AOS RESULTADOS FALSOS NEGATIVOS DE CITOPATÓLOGICOS CERVICAIS ENTRE MULHERES COM CÂNCER DE COLO UTERINO: UM ESTUDO COM BASE EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DE PORTO ALEGRE

Pesquisador: Patrícia Klarmann Ziegelmann

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 82570717.8.0000.5347

Instituição Proponente: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.824.763

Apresentação do Projeto:

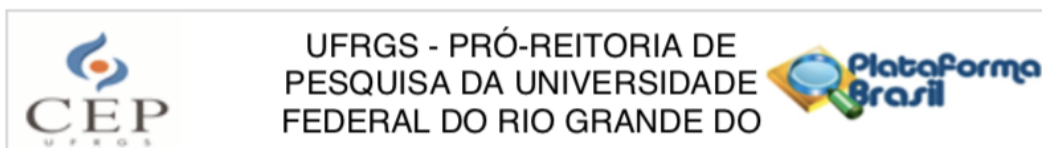
É um projeto de dissertação de mestrado em epidemiologia da UFRGS de Paulo Ricardo Santos Nunes Filho, orientado por Patrícia Klarmann Ziegelmann (nomeada como pesquisadora responsável). Consta na Plataforma Brasil também o nome de Carisi Anne Polanczyk como co-orientadora. Conforme resumo: "As neoplasias malignas de colo uterino são um importante problema de saúde pública no Brasil. Pesquisas apontam que é o terceiro sítio de câncer mais frequente nas mulheres. Sabe-se que o rastreamento através do teste de Papanicolaou é eficaz no controle da doença, reduzindo em mais de 90% a incidência e a mortalidade, e recomendado pelo Ministério da Saúde. Infelizmente, o exame não está disponível em todo o País e, nos locais onde se encontra acessível, existem sérias dificuldades na garantia da qualidade do mesmo".

Objetivo da Pesquisa:

Conforme versão atual do projeto o OBJETIVO PRIMÁRIO é "Estimar a prevalência de resultados falsonegativos do exame Papanicolaou nas pacientes com câncer de colo uterino com base em uma amostra de dois hospitais de referência de Porto Alegre. Os objetivos secundários são:

Avaliar associação entre exame com resultado falso-negativo e características sociodemográficas e clinicopatológicas das pacientes.

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



UFRGS - PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO

Continuação do Parecer: 2.824.763

Avaliar associação entre exame falso-negativo e estadiamento ao diagnóstico.

Avaliar associação entre resultados falsos-negativos e características dos locais de coleta e análise do exame citopatológico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Como não haverá coleta de dados diretos das pacientes, não haverá riscos à saúde individualmente dessas pacientes. Os coletadores com acesso aos prontuários das pacientes garantirão a manutenção do sigilo médico e assinarão Termo de Compromisso de Utilização de Dados.

BENEFÍCIOS

Em nível populacional, as informações obtidas pelo estudo ajudarão os gestores de saúde no controle do rastreamento do câncer de colo uterino, podendo planejar ações que visem melhorar o acesso e a qualidade do exame de Papanicolaou

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A versão atual apresenta as seguintes informações: "Serão analisadas todas as pacientes atendidas por câncer de colo de útero no Hospital São Lucas da PUCRS e Hospital Fêmima pelo SUS, no período de Janeiro de 2012 até agosto de 2017. As informações sobre características demográficas (idade, estado civil, escolaridade, profissão, local de residência) e clinicopatológicas (sintomas na ocasião do diagnóstico, tipo histológico, estadiamento clínico, tratamento realizado e sobrevida) serão obtidas através de revisão do prontuário médico. As informações sobre resultado do exame citopatológico, local de coleta e interpretação serão obtido através do Sistema de Informação do câncer do colo do útero (SISCOLO) do Ministério da Saúde. Toda a coleta de dados será realizada por dois pesquisadores de forma independente. Os dados de identificação serão cegados durante a análise e publicação dos resultados (nome e prontuário das pacientes, laboratório e local de coleta, nome do coletador etc). O instrumento de coleta de dados foi construído pelos autores deste estudo utilizando o "GoogleForms" e encontra-se em arquivo anexado a este projeto.". O tamanho da amostra foi calculado com base na estimação da prevalência. Considerando que a verdadeira prevalência é de 50% (valor conservado que gera o maior tamanho amostral necessário), confiança de 95% e precisão de 0,05 o tamanho amostral calculado é de 375. Entretanto, serão analisadas todas as pacientes atendidas por câncer de colo de útero no Hospital São Lucas da PUCRS e Hospital

Fêmima pelo SUS, no período de Janeiro de 2012 até agosto de 2017. A previsão é de que serão identificadas pelo menos 500 mulheres elegíveis para o estudo. O valor de 500 é superior ao valor

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 2.824.763

calculado para o n amostral. E também permite avaliar as associações pretendidas nos objetivos secundários deste projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto – presente

Projeto na íntegra – presente, os questionamentos realizados no parecer anterior foram incluídos na última versão.

Instrumentos de coleta de dados – presente

TCUD - presente.

Cronograma – presente.

Orçamento – presente

Declaração de Concordância dos responsáveis legais pela guarda dos prontuários de ambas instituições participativas – presentes

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto na quarta versão, sendo que nesta última revisão foram atendidas todas as pendências apontadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1046415.pdf	29/07/2018 21:18:54		Aceito
Outros	Declaracao_HFE_Eduardo.pdf	29/07/2018 21:18:36	Patricia Klarman Ziegelmann	Aceito
Outros	Declaracao_PUC_Saulo.pdf	29/07/2018 21:18:05	Patricia Klarman Ziegelmann	Aceito
Outros	Carta_CEP_290718_PZ.pdf	29/07/2018 21:16:05	Patricia Klarman Ziegelmann	Aceito
Outros	Carta_CEP_120518.pdf	12/05/2018 10:32:26	Patricia Klarman Ziegelmann	Aceito
Outros	CRF_CEP.pdf	12/05/2018 10:29:25	Patricia Klarman Ziegelmann	Aceito
Outros	Carta_CEP_FINAL_Assinada.pdf	01/05/2018 22:35:46	Patricia Klarman Ziegelmann	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_PB_30_04_2018.pdf	01/05/2018 22:35:13	Patricia Klarman Ziegelmann	Aceito

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



UFRGS - PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO

Continuação do Parecer: 2.824.763

Investigador	Projeto_PB_30_04_2018.pdf	01/05/2018 22:35:13	Patricia Klarman Ziegelmann	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.pdf	01/05/2018 22:34:58	Patricia Klarman Ziegelmann	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_PatriciaK.pdf	29/01/2018 20:48:02	Patricia Klarman Ziegelmann	Aceito
Outros	Aprovacao_FAMED_UFRGS.pdf	26/12/2017 16:21:41	Patricia Klarman Ziegelmann	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 16 de Agosto de 2018

Assinado por:
MARIA DA GRAÇA CORSO DA MOTTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br

10.3 FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS DE RESULTADOS FALSOS ...E COLO UTERINO DE PORTO ALEGRE E REGIÃO METROPOLITANA

04/04/2018 23:58

PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS DE RESULTADOS FALSOS NEGATIVOS DE CITOPATÓLOGICOS CERVICAIS DE MULHERES COM CÂNCER DE COLO UTERINO DE PORTO ALEGRE E REGIÃO METROPOLITANA

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO - REVISOR 2

1. **Número de prontuário da paciente no HSL/Fêmeina**

2. **Nome da paciente**

3. **Data de nascimento**

Exemplo: 15 de dezembro de 2012

4. **Número do cartão SUS**

5. **Número do CPF**

6. **Idade no diagnóstico**

Idade em anos da paciente na data em que realizou a biópsia com diagnóstico de câncer

7. Escolaridade da paciente

Marcar apenas uma oval.

- Analfabeta
- EF incompleto
- EF completo
- EM incompleto
- EM completo
- Superior
- Sem informação

8. Renda

Qualquer informação relativa a renda pessoal da paciente (renda em R\$, salários mínimos, desempregada, profissão etc.)

9. Data da primeira consulta no HSL/Femina

Exemplo: 15 de dezembro de 2012

10. A paciente era sintomática no momento do diagnóstico?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não
- Ignorado

11. Se sintomática, qual era o sintoma principal apresentado?

Marcar apenas uma oval.

- Sangramento vaginal
- Corrimento vaginal
- Dor pélvica
- Dispareunia
- Não se aplica
- Ignorado
- Outro: _____

12. Uso de anticoncepcional

Descrever brevemente o uso (tempo e quantidade)

13. Número de gestações

Colocar 99 se ignorado

14. Tabagista

Descrever brevemente o uso (tempo e quantidade)

15. Infecção conhecida pelo HIV

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não
- Não testado
- Não sabe
- Ignorado

16. Infecção conhecida pelo HPV

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não
- Não testado
- Não sabe
- Ignorado

17. Cidade onde a paciente reside

18. Endereço

Colocar endereço que consta no prontuário

19. Data do diagnóstico de câncer de colo uterino

Biopsia, conização, cirurgia etc

Exemplo: 15 de dezembro de 2012

20. Estadiamento

Marcar apenas uma oval.

- I
 II
 III
 IV
 Ignorado

21. Tratamento realizado

Marcar apenas uma oval.

- Cirurgia
 Quimiorradioterapia
 Quimioterapia paliativa
 Ignorado

22. Óbito

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Ignorado

23. Data do óbito

Exemplo: 15 de dezembro de 2012

24. Data da último atendimento no hospital

Exemplo: 15 de dezembro de 2012

25. Realizou Papanicolaou?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Ignorado

26. Data da realização do Papanicolaou

Exemplo: 15 de dezembro de 2012

27. Cidade em que foi realizada o Papanicolaou

28. Local onde realizou Papanicolaou

29. Resultado do Papanicolaou

Marcar apenas uma oval.

- Negativo para lesões intra-epiteliais ou malignidade
 - Anormalidade de células escamosas
 - Anormalidade de células glandulares
 - Alterações inflamatórias
 - Infecção
 - Ignorado
-

Powered by
 Google Forms