



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA

Avaliação do Programa de Rastreio do Cancro do Colo do Útero na Região Alentejo

Sofia Augusta Dias Coelho

Orientação: Professor Doutor Russell Alpizar-Jara

Mestrado em Modelação Estatística e Análise de Dados

Área de especialização: *Modelação Estatística e Análise de dados*

Dissertação

Évora, 2014



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA

**Avaliação do Programa de Rastreio do Cancro
do Colo do Útero na Região Alentejo**

Sofia Augusta Dias Coelho

Orientação: Professor Doutor Russell Alpizar-Jara

Mestrado em Modelação Estatística e Análise de Dados

Área de especialização: *Modelação Estatística e Análise de dados*

Dissertação apresentada à Universidade de Évora para obtenção do grau de Mestre em Modelação Estatística e Análise de Dados

Évora, 2014

Avaliação do Programa de Rastreio do Cancro do Colo do Útero na Região Alentejo

Resumo

O cancro do colo do útero é um dos mais frequentes no sexo feminino em todo o mundo, com impactos diretos na mortalidade e morbidade associada a esta patologia. A implementação de medidas de prevenção, nomeadamente de programas de rastreios, potencia o controlo da doença ainda em fase assintomática, antevendo um tratamento mais eficaz. O presente estudo analisa os dados referentes ao Programa de Rastreio do Cancro do Colo do Útero na Região Alentejo e estabelece os seguintes objetivos: i) monitorizar os parâmetros relativos ao planeamento do rastreio e resultados clínicos gerais; ii) avaliar os resultados citológicos referentes às primeiras citologias de cada mulher; iii) avaliar os resultados aos testes de deteção do Vírus Papiloma Humano (HPV); iv) avaliar a relação entre os resultados citológicos e os testes ao HPV. A operacionalização deste estudo possibilitou traçar uma primeira panorâmica do rastreio e avaliar os resultados a partir dos objetivos propostos. Aproximadamente 39% da população elegível foi rastreada. A presença de alterações celulares foi identificada em 1.5% do total de citologias realizadas num primeiro momento. Estes resultados estão associados a idades mais baixas, ainda que o grau de severidade da lesão seja mais elevado com o aumento da idade da mulher. Uma elevada prevalência de infeção por HPV + foi observada em diagnósticos citológicos referentes a LSIL.

Evaluation of Cervical Cancer Screening Program in Alentejo Region

Abstract

Cervical Cancer is one of the most frequent oncologic diseases in women worldwide, with direct effects in mortality and morbidity rates related to this disease. The development of preventive measures, including screening programs, enhances disease control even in the asymptomatic phase, anticipating a more effective treatment. This study analyzes data regarding Cervical Screening Program in Alentejo and establishes the following aims: i) track the parameters related to screening planning and to general clinical results; ii) evaluate first cytological results of each woman; iii) evaluate the human papilloma virus (HPV) tests results; iv) evaluate the relationship between cytologic results and HPV tests. The operationalization of this study enabled us to draw a first overview of the Screening Program, assessing the main findings, regarding this study's aims. About 39% of the eligible population was screened. The presence of cellular changes was observed in 1.5% of all smear tests performed at first. These results are associated with younger age, although the degree of lesion severity is higher with increasing age of the woman. A high prevalence of HPV infection was observed in cytological diagnostics LSIL.

Lista de Abreviaturas

ACG	Células Glandulares Atípicas
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ARS	Administração Regional de Saúde
ASC-H	Células Escamosas Atípicas não podendo ser excluída HSIL
CCU	Cancro do Colo do Útero
CIN1	Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau 1
CIN2	Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau 2
CIN3	Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau 3
DGS	Direção Geral de Saúde
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HPV	Papilomavirus Humano
HSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau
IARC	International Agency for Research in Cancer
INE	Instituto Nacional de Estatística
LSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNV	Plano Nacional de Vacinação
SAP	Serviço de Anatomia Patológica
SPG	Sociedade Portuguesa de Ginecologia

Agradecimentos

Dedico este espaço a todos os que me apoiaram no desenvolvimento deste trabalho. A sua concretização jamais seria possível sem a colaboração e o apoio de várias pessoas, a quem desejo expressar o meu sincero agradecimento.

Ao meu orientador, Professor Doutor Russell Alpizar-Jara e à Doutora Ruth Sardinha, pela constante disponibilidade, mesmo em momentos de grande distância física, pelas sugestões pertinentes e rigor, pela confiança e pelo apoio determinantes no decorrer do trabalho.

A todos os meus familiares e amigos, pelo encorajamento, motivação e por toda a ajuda prestada e no geral a todos aqueles que me acompanharam ao longo deste percurso e, que de uma forma ou de outra contribuíram para a concretização de mais uma etapa.

Agradeço também todas as sugestões de melhoria e comentários construtivos feitos pelo júri nomeado para a defesa de tese.

Índice geral

Resumo	III
Abstract	V
Lista de Abreviaturas	VII
Agradecimentos	IX
Nota introdutória	1
1. Cancro do colo do útero: patologia e prevenção	5
1.1. O cancro do colo do útero e principais fatores de risco	5
1.2. A infeção por HPV: prevalência e tipos de infeção	7
1.3. Diagnóstico patológico: classificação citológica e histológica	9
1.4. Associação cito-histológica e infeção por HPV	12
1.5. Rastreio do cancro do colo do útero em Portugal	14
1.5.1. Rastreio ao Cancro do Colo do Útero na Região Alentejo	19
2. Metodologia	23
2.1. Dados disponibilizados	23
2.2. Dimensões em análise	24
2.3. Métodos	28
3. Análise e apresentação dos resultados	39
3.1. Estatísticas gerais do rastreio (1ª volta)	39
3.1.1. Participação no rastreio	39
3.1.2. Resultados gerais dos exames citológicos - 1ª e 2ª citologia	43
3.1.3. Estatísticas relativas à consulta de patologia cervical	47
3.2. Análise dos resultados do rastreio (t0)	59
3.2.1. Caracterização demográfica e clínica	59
3.2.2. Resultados citológicos e teste ao HPV	64
4. Considerações finais	77
Referências Bibliográficas	83
Anexo	91

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Taxa de mortalidade padronizada por tumor maligno do colo do útero por 100 000 habitantes (N°), por local de residência e ano	15
Gráfico 2 – População alvo, elegível, selecionada, convidada e rastreada, em função da sub-região	39
Gráfico 3 – População elegível, selecionada, convidada e rastreada, em função da população alvo total em cada sub-região (%)	40
Gráfico 4 - Resultados citológicos anormais, em função da sub-região - 1ª e 2ª citologia (%)	42
Gráfico 5 - Distribuição da proporção de citologias normais por faixa etária - 1ª e 2ª citologia (%)	43
Gráfico 6 - Distribuição da proporção de citologias anormais por faixa etária - 1ª e 2ª citologia (%)	44
Gráfico 7 - Total de casos referenciados e convocados por hospital de referência (%)	47
Gráfico 8 - Total de colposcopias, exames histológicos e tratamentos, por hospital (%)	48
Gráfico 9 - Idades em função da sub-região	59
Gráfico 10 - Idade em função da utilização ou não de método contraceptivo	61
Gráfico 11 - Idade em função do tipo de método contraceptivo utilizado	62
Gráfico 12 - Resultado citológico em função da idade	64
Gráfico 13 - Idade em função do grau de severidade da lesão	68
Gráfico 14 - Resultado do teste ao HPV, em função da idade	69
Gráfico 15 - Idade em função do tipo de infecção por HPV	72
Gráfico 16 - Idade em função do tipo de risco do HPV	74

Índice de tabelas

Tabela 1 - Diagnósticos citológicos anormais, em função do escalão etário (1ª citologia)	45
Tabela 2 - Diagnósticos citológicos anormais, em função do escalão etário (2ª citologia)	45
Tabela 3 - Resultados da colposcopia em função do diagnóstico citológico (Hospital de Portalegre)	50
Tabela 4 - Resultados do exame histológico em função do diagnóstico citológico (Hospital de Portalegre)	51
Tabela 5 - Resultados da colposcopia em função do diagnóstico citológico (Hospital de Beja)	52
Tabela 6 - Resultados do exame histológico em função do diagnóstico citológico (Hospital de Beja)	53
Tabela 7 - Resultados da colposcopia em função do diagnóstico citológico (Hospital de Évora)	54
Tabela 8 - Resultados do exame histológico em função do diagnóstico citológico (Hospital de Évora)	56
Tabela 9 - Uso de método contraceptivo em função da sub-região	62
Tabela 10 - OR entre idade e uso de método contraceptivo, em função da sub-região	63
Tabela 11 - Resultados citológicos em função da sub-região	65
Tabela 12 - Resultado citológico em função da utilização ou não de método contraceptivo	65
Tabela 13- Medidas de bondade do ajustamento para os possíveis modelos	66
Tabela 14 - Diagnóstico citológico em função da sub-região	68
Tabela 15 - Resultado do teste ao HPV, em função da sub-região	70
Tabela 16 - Resultado do teste ao HPV, em função do diagnóstico citológico (resultado anormal) ...	71
Tabela17 - Tipo de infeção em função da sub-região	72
Tabela 18 - Tipo de infeção por HPV, em função do diagnóstico citológico (resultado citológico anormal)	73
Tabela 19 - Tipo de risco do HPV, em função do diagnóstico citológico (resultados citológicos anormais)	74
Tabela 20 - Frequência dos genótipos, mediante o risco	76

Índice de quadros

Quadro 1 - Classificação citológica, Bethesda 2001	11
Quadro 2 - Recomendações da SPG face ao rastreio do cancro do colo do útero	19
Quadro 3 - Variáveis demográficas	25
Quadro 4 - Variáveis clínicas	26
Quadro 5 - Variáveis referentes aos resultados do exame de rastreio	27

Índice de figuras

Figura 1 - Etapas de seleção para rastreio - valores absolutos e proporções	38
---	----

Nota introdutória

O cancro do colo do útero (CCU) é o segundo tipo de cancro mais frequente entre as mulheres, com uma prevalência particularmente elevada em países em desenvolvimento (Organização Mundial de Saúde [OMS], 2006). Esta situação é justificada sobretudo pela falta de medidas preventivas eficazes, nomeadamente de programas de rastreio organizados. A deteção precoce da doença potencia a eficácia do tratamento e, como tal, a implementação de programas de rastreio tem impactos significativos nas taxas de morbilidade e mortalidade direta ou indiretamente associadas a esta patologia.

De acordo com a Sociedade Portuguesa de Ginecologia, o rastreio organizado deve ser incentivado em detrimento do rastreio oportunista, dada a sua maior abrangência e possibilidade de controlo de qualidade (Sociedade Portuguesa de Ginecologia [SPG], 2014). Enquanto medida de saúde pública, este tipo de rastreio deverá assim abranger o máximo possível da população-alvo e ser objeto de uma constante avaliação e monitorização (OMS, 2006).

O Programa de Rastreio do Cancro do Colo do Útero na região Alentejo, implementado em 2008 pela Administração Regional de Saúde do Alentejo, em parceria com o Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Espírito Santo E.P.E (Évora) abrangeu as sub-regiões alentejanas do Alentejo Central, Baixo Alentejo, Alto Alentejo e Alentejo Litoral. Foi estabelecido como objetivo central, a longo prazo, a diminuição da morbilidade pelo CCU na população do Alentejo. O rastreio estrutura-se em diferentes fases de avaliação clínica, designadas como “voltas”. Atualmente decorre a segunda volta do rastreio.

No âmbito da dissertação de Mestrado em Análise de Dados e Modelação Estatística da Universidade de Évora foi-nos proposto dar início à avaliação deste programa de rastreio. O estudo visou um primeiro levantamento dos resultados do rastreio, e como tal, não se pretendia que fosse um estudo exaustivo de todas as vertentes passíveis de avaliação. Assim, considerando os principais focos de interesse do Serviço de Anatomia Patológica, os meios disponíveis e os limites temporais que encerram um estudo deste âmbito, foram estabelecidas algumas metas de avaliação. Importa ainda sublinhar que alguns destes objetivos foram limitados ao primeiro exame

citológico realizado por cada mulher rastreada, independentemente de se circunscrever à primeira ou segunda volta do rastreio. Optou-se por designar este primeiro momento como tempo 0 (t0).

Assim, foram estipulados os seguintes objetivos gerais e específicos para o trabalho:

- Monitorizar os parâmetros relativos ao planeamento do rastreio e os resultados clínicos gerais, referentes à primeira volta do rastreio
 - Analisar os indicadores de seleção e participação no rastreio;
 - Descrever os resultados gerais dos exames citológicos;
 - Descrever os resultados referentes ao *follow-up* das mulheres referenciadas para consulta de patologia cervical e relacioná-los com os resultados citológicos;

- Avaliar os resultados citológicos referentes a t0 do rastreio
 - Analisar a prevalência global dos resultados citológicos normais e anormais;
 - Analisar a prevalência dos resultados citológicos em função da idade, região, utilização de método contraceutivo e tipo de método contraceutivo utilizado;
 - Analisar a prevalência global de lesões, de acordo com o grau de severidade;
 - Analisar a prevalência do grau de severidade de lesões e de cada um dos diagnósticos citológicos anormais isoladamente em função da idade, região, utilização de método contraceutivo e tipo de método contraceutivo utilizado;

- Avaliar os resultados aos testes de deteção do Vírus do Papiloma Humano (HPV) referentes ao t0 do rastreio
 - Analisar a prevalência global de infeção por HPV;
 - Analisar a prevalência da infeção por HPV em função da idade, região, utilização de método contraceutivo e tipo de método contraceutivo utilizado;
 - Analisar a prevalência global do tipo de infeção por HPV (simples ou múltipla);
 - Analisar a prevalência do tipo de infeção por HPV (simples ou múltipla) em função da idade, região, utilização de método contraceutivo e tipo de método contraceutivo utilizado;

- Analisar a prevalência global do risco associado à infeção por HPV (alto risco ou baixo risco);
 - Analisar a prevalência do risco associado à infeção por HPV (alto risco ou baixo risco) em função da idade, região, utilização de método contraceptivo e tipo de método contraceptivo utilizado;
 - Analisar a prevalência global das estirpes da infeção por HPV;
- Avaliar a relação entre os resultados citológicos e os testes ao HPV em t0 do rastreio
 - Analisar a prevalência da infeção por HPV em função dos diagnósticos citológicos anormais;
 - Analisar a prevalência do tipo de infeção (simples ou múltipla) em função dos diagnósticos citológicos anormais;
 - Analisar a prevalência do risco associado à infeção (baixo risco ou alto risco) em função dos diagnósticos citológicos anormais.

O trabalho estrutura-se em torno de quatro capítulos. O primeiro encerra a problemática teórica em estudo, enfatizando as principais abordagens à doença, quer a um nível estritamente clínico e anatomopatológico, quer ao nível epidemiológico e preventivo, destacando os programas de rastreio. A este respeito apresentam-se os principais elementos relativos ao programa de rastreio em estudo.

O segundo capítulo debruça-se nas opções metodológicas do trabalho, onde constam as etapas referentes à preparação dos dados e a descrição das técnicas estatísticas utilizadas.

No terceiro capítulo apresentam-se os resultados obtidos, sob duas vertentes: uma relativa às estatísticas gerais da primeira fase (1ª volta) do rastreio e outra vertente orientada para a avaliação dos resultados em t0.

O último capítulo versa as principais conclusões do estudo, partindo dos objetivos que o orientaram, aferindo-se ainda as possíveis abordagens futuras ao programa de rastreio do CCU no Alentejo.

1. Cancro do colo do útero: patologia e prevenção

Este primeiro capítulo incidirá nos principais aspetos que envolvem a patologia de cancro do colo do útero, visando um enquadramento sintético da doença, sustentado na literatura existente.

Numa primeira parte, serão referenciados os aspetos relacionados com a doença, nomeadamente a prevalência e os seus principais fatores de risco, particularmente a infeção pelo HPV. Serão também mencionados os elementos referentes ao diagnóstico patológico, salientando a classificação cito-histológica e respetiva associação com a infeção por HPV.

A segunda parte do capítulo incide nos programas de rastreio ao CCU em Portugal, onde serão também destacadas as principais particularidades do Programa de Rastreio ao CCU no Alentejo, sendo este o objeto de estudo em análise.

1.1. O cancro do colo do útero e principais fatores de risco

O CCU é a segunda neoplasia maligna mais frequente no sexo feminino e com maior incidência nos países em desenvolvimento, visto ser uma patologia estreitamente ligada a fatores de natureza política, económica e sócio-culturais. (Sociedade Portuguesa de Ginecologia [SPG], 2007; Organização Mundial de Saúde [OMS], 2006; International Agency for Research in Cancer [IARC], 2009). De acordo com a OMS (2006), verificou-se em 2005 uma incidência de mais de 500 000 novos casos de cancro cervical e em 2006 registaram-se aproximadamente 260 000 mortes associadas a esta doença. Nos países da União Europeia são reportados anualmente cerca de 34 000 novos casos e mais de 16 000 mortes causadas pelo CCU, afetando principalmente mulheres em idade ativa, entre os 35 e os 50 anos (Arbyn *et al.*, 2010). O CCU é um dos tipos de cancro com maior possibilidade de controlo através de rastreio, uma vez que a deteção precoce de alterações citológicas e o seu tratamento reduzem a probabilidade de progressão para cancro (IARC, 2009). A longo prazo, os programas de controlo potenciam a redução da mortalidade e morbilidade associada a esta doença (OMS, 2006).

De acordo com Jacob *et al.* (2002), a carcinogénese é um processo de múltiplas etapas que envolve tanto mudanças genéticas quanto epigenéticas, culminando na ativação dos genes supressores tumorais. O CCU resulta de alterações ao nível celular a partir de lesões precursoras, designadas por lesões intraepiteliais escamosas, classificadas como lesões de alto ou baixo grau (Wolschick *et al.*, 2007). As células anormais evoluem de um modo lento, decorrendo um longo período desde as fases iniciais até ao CCU. Esta patologia não apresenta uma origem hereditária, ao contrário de outras, e um dos principais fatores etiológicos é a infeção por HPV, que constitui uma das doenças sexualmente transmitidas (DST) mais comuns (OMS, 2006). O desenvolvimento do cancro cervical ou do colo do útero processa-se assim em 4 etapas (Schiffman *et al.*, 2007): transmissão do HPV, persistência de infeção viral, progressão de células infeciosas a um estado pré-cancro e carcinoma invasivo.

O HPV como agente oncogénico de transmissão venérea em mulheres sexualmente ativas constitui um fator de risco ao qual cada vez mais se tem dado destaque (Goroll *et al.*, 1997). A presença deste vírus é considerado um fator patogénico, uma vez que o DNA do HPV tem sido identificado em 99.7% dos cancros invasivos, que se desenvolvem 5 a 20 anos após o início da infeção (SPG, 2014). O desenvolvimento do CCU está também relacionado com a presença de outros fatores de risco, nomeadamente outras DSTs (tais como o vírus da imunodeficiência humana [HIV] ou a tricomoníases), a existência de múltiplos parceiros sexuais, hábitos tabágicos, o uso de contraceptivos orais, elevada paridade e algumas deficiências nutricionais (Medeiros *et al.*, 2005; Goroll *et al.*, 1997; Duarte-Franco *et al.*, 2001). O estudo dos cofatores subjacentes à doença não é totalmente consensual, uma vez que muitos deles estão correlacionados com o comportamento sexual e, deste modo, com a infeção por HPV (IARC, 2009). Por esse motivo, os fatores de risco para o desenvolvimento de CCU e para a infeção por HPV são, em grande parte, coincidentes.

As DST são também um fator de risco para a infeção por HPV, nomeadamente a infeção por HIV: pacientes infetadas com HIV tendem a apresentar múltiplas recorrências de infeções cervicais por HPV tendo assim um risco aumentado de lesões cervicais quando comparadas a mulheres HIV negativas. As mulheres infetadas com HIV e com HPV estão em maior risco de desenvolver lesões do que mulheres infetadas apenas com HPV (Stanley, 2001).

A relação entre o uso do contraceptivo oral e a infeção por HPV é de difícil avaliação devido à forte associação entre o uso de contraceptivos orais e a atividade sexual. Todavia, estudos demonstram um maior risco de cancro em mulheres que usam contraceptivos orais contendo estrogénio sintético por tempos prolongados (Moreno *et al.*, 2002); o risco tende a diminuir após a interrupção do uso do contraceptivo oral (Ho, 1998). A elevada paridade é também apontada como um fator de risco, sobretudo em mulheres com HPV positivo, devido à exposição repetida a elevados níveis de estrogénio durante a gravidez (Nubia *et al.*, 2002). No que respeita a hábitos tabágicos, a IARC (2009) classifica-os como um fator importante para o desenvolvimento de cancro do colo do útero, dada a redução da resposta imunitária, alteração de mecanismos relacionados com o metabolismo de hormonas femininas e os danos causados diretamente por substâncias cancerígenas relacionadas com o tabaco. Por último, o fator de risco que se mostrou mais consistente para a infeção pelo HPV é o número aumentado de parceiros sexuais; vários estudos têm evidenciado forte associação entre o número de parceiros sexuais durante a vida e aquisição de HPV (Goroll *et al.*, 1997; Pista *et al.*, 2011).

1.2. A infeção por HPV: prevalência e tipos de infeção

Em países da África e da América Latina registou-se uma prevalência de infeção por HPV significativamente mais elevada comparativamente às restantes regiões do globo (IARC, 2009). Em Portugal, a incidência é ainda elevada - 12.2 novos casos por cada 100 000 pessoas - comparativamente a outros países europeus, como por exemplo, a Finlândia - 3.7 por cada 100 000 pessoas (Pista *et al.*, 2011).

O escalão etário, a par da localização geográfica, é também um fator de variação na prevalência da infeção: dados oficiais da OMS (2006) sugerem uma maior prevalência em mulheres com idades entre os 18 e 24 anos, sendo este um padrão generalizável, independentemente da localização geográfica. No entanto, nos países em desenvolvimento é particularmente notório um segundo pico de infeção em faixas etárias mais elevadas, evidenciando a existência de uma distribuição em *U* da prevalência da infeção, em função da idade da mulher (Castle *et al.*, 2005).

Para Portugal, a informação disponível acerca da distribuição do HPV em mulheres com idades inferiores a 25 anos é escassa, apesar de se prever que o risco de infeção seja elevado (Pista *et al.*, 2011).

O HPV pode ser classificado em alto ou baixo risco em função do seu potencial oncogénico. Até ao momento, foram identificadas mais de 100 estirpes (Pista *et al.*, 2011; Trottier e Franco, 2006; Dunnes *et al.*, 2007; Wheeler, 2008). A maioria das infeções é eliminada “naturalmente” pelo próprio organismo ao fim de um ou dois anos, dependendo da estirpe viral (IARC, 2009; Pista *et al.*, 2013).

As estirpes de alto risco carcinogénico variam entre os 10 e os 15 tipos, contudo, a sua contribuição na disseminação do CCU não é uniforme. (Kahn, 2009). De acordo com a IARC (2009), as estirpes com maior potencial carcinogénico são as seguintes: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66. Em casos de HPV positivo (HPV+), estudos identificaram uma prevalência elevada de estirpes de alto risco, sobretudo a estirpe 16. Esta estirpe, juntamente com a estirpe 18, persiste em cerca de 70% dos casos de CCU (Kahn, 2009; Dunnes *et al.*, 2007). A prevalência das diferentes estirpes associadas à infeção por HPV e a sua distribuição nas neoplasias cervicais intraepiteliais (CIN) grau 1 e 2 e cancro cervical invasivo, foi também estudada por Pista *et al.* (2013). A prevalência maior de HPV verificou-se nos diagnósticos de CIN grau 3 (99.4%), seguindo-se o diagnóstico de cancro cervical invasivo (96.9%) e CIN grau 2 (95.5%), evidenciando uma forte associação entre a infeção por HPV e o diagnóstico de neoplasia (Pista *et al.*, 2013).

A evidência empírica sugere uma forte correlação entre a prevalência de estirpes de alto risco e a incidência de cancro cervical, sendo que essa correlação é maior com o aumento da idade da mulher (Kahn, 2009). De referir também que as estirpes de baixo risco, nomeadamente o tipo 6 e o tipo 11, estão normalmente associadas a alterações benignas ou de baixo grau (Wheeler, 2008; Kahn, 2009).

Habitualmente, as infeções por HPV de alto risco envolvem infeções múltiplas, isto é, está presente mais do que um tipo de HPV. As próprias características associadas aos diferentes tipos de infeção por HPV tendem a correlacionar-se mais ou menos com a sua persistência, nomeadamente no que respeita às infeções múltiplas: alguns autores constataram que a infeção múltipla estava associada à sua persistência (Ho, 1998; Woodman *et al.*, 2001) e que a infeção múltipla de HPV 16 com outro tipo de HPV

resulta numa maior persistência da infeção, comparativamente a uma infeção simples com o HPV 16 (Woodman *et al.*, 2001).

1.3. Diagnóstico patológico: classificação citológica e histológica

As lesões cervicais evoluem através de estádios cito-histologicamente identificáveis, que progridem desde lesões pré-malignas até ao carcinoma invasivo.

A primeira classificação citológica foi proposta pelo Dr. George Papanicolau, em 1928, denominada por Teste Papanicolau, com o objetivo de identificar alterações sugestivas de lesões celulares (SPG, 2004). Várias classificações foram surgindo ao longo dos anos, até que em 1988 foi proposto o sistema de classificação de Bethesda, que visou colmatar determinados problemas conceptuais e de padronização no diagnóstico anatomopatológico (Schiffman e Solomon, 2003; Eifel *et al.*, 1997; SPG, 2004). Este sistema de classificação propôs uma uniformização dos resultados obtidos nas avaliações citológicas cervico-vaginais (Solomon e Nayar, 2005).

A classificação de Bethesda (quadro 1) dividiu a categoria anteriormente referenciada como “lesão intraepitelial escamosa (SIL)”, em duas novas categorias: “lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL)” e “lesão intraepitelial de alto grau (HSIL)”. De acordo com o Consenso em Patologia Cervico-vulvovaginal (2004), esta divisão em 2 grupos justifica-se pelo seguinte: por um lado, o diagnóstico de LSIL corresponde sobretudo a infeções virais causados por HPV, em geral autolimitadas e que raramente progridem para carcinoma; por outro lado, o diagnóstico de HSIL corresponde a verdadeiras lesões pré-malignas, com potencial evolutivo significativo (SPG, 2004).

Relativamente ao diagnóstico histológico, a demonstração de alterações histológicas similares em algumas displasias e carcinomas *in situ* conduziu, nos primórdios dos anos setenta, à introdução do conceito de neoplasia intraepitelial cervical (CIN), levando à classificação das lesões em 3 graus (CIN 1, 2 e 3), atualmente empregue no diagnóstico histológico (SPG, 2004).

Em CIN 1, a lesão é considerada pré-cancerígena, dada a sua pequena dimensão e pelo facto de não se estender a espessura do epitélio. Num segundo grau, CIN 2, é possível observar um maior número de células atípicas e, portanto, uma maior alteração da estrutura do epitélio cervical. O CIN 3 corresponde à fase inicial de um cancro, onde

se observa a presença de células atípicas e uma alteração evidente da estrutura do epitélio. O último estágio do CIN 3 culmina no carcinoma *in situ* (Eifel *et al.*, 1997).

O adenocarcinoma *in situ* (AIS) localiza-se na zona de transformação e está associado em grande parte dos casos com SIL, habitualmente HSIL. Nas mulheres com atipia de células glandulares (AGC) o risco de uma lesão escamosa ou glandular de alto grau é considerável (Eifel *et al.*, 1997).

Quadro 1 - Classificação citológica, Bethesda 2001

Qualidade da amostra	<ul style="list-style-type: none"> - Satisfatória para avaliação - Insatisfatória para avaliação (especificar o motivo). <ul style="list-style-type: none"> • Amostra rejeitada ou não processada (especificar o motivo). • Amostra processada e examinada, mas insatisfatória para avaliação das anormalidades epiteliais devido a (especificar o motivo).
Categorização geral (opcional)	<ul style="list-style-type: none"> • Negativa para lesão intraepitelial ou malignidade • Células epiteliais anormais • Outras
Interpretação/ resultado	<p>Negativa para Lesão Intraepitelial ou Malignidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Microrganismos presentes <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trichomonas vaginalis</i> • Fungos morfológicamente compatíveis com <i>Candida Albicans</i> • Flora sugestiva de vaginose bacteriana • Bactérias morfológicamente compatíveis com Actinomyces • Alterações celulares compatíveis com vírus do herpes simplex
	<p>Outros achados não neoplásicos (Opcional)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - Alterações celulares reactivas associadas a: <ul style="list-style-type: none"> • Inflamação (incluí reparação típica) • Radiação • Dispositivo intrauterino • Células glandulares após histerectomia • Atrofia
	<ul style="list-style-type: none"> - Células Epiteliais Anormais <ul style="list-style-type: none"> • Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC): <ul style="list-style-type: none"> • Favorecendo processo reactivo, sem excluir LSIL (ASC-US) • Não pode ser excluída HSIL (ASC-H) • Lesão escamosa intraepitelial de baixo grau (LSIL) (inclui alterações por HPV/displasia leve/CIN1) • Lesão escamosa intraepitelial de alto grau (HSIL) (inclui alterações por displasia moderada e grave, carcinoma in situ, CIN2 e CIN3) • Carcinoma escamoso • Células glandulares • Células glandulares atípicas (AGC) (especificar endocervical, endometrial ou sem especificar) • Células glandulares atípicas, possível neoplasia (especificar endocervical ou sem especificar) • Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS) • Adenocarcinoma
	<ul style="list-style-type: none"> - Outros <ul style="list-style-type: none"> • Sem evidência de lesão intraepitelial, com presença de células endometriais, em mulher com mais de 40 anos.

Adaptado de: Consenso em patologia cervico-vulvovaginal SPG, 2004

1.4. Associação cito-histológica e infeção por HPV

Como já foi referido anteriormente, o desenvolvimento de CCU depende não só da presença do vírus HPV e genótipo associado, mas também da persistência da infeção e da evolução das lesões precursoras. *Persistência* pode ser definida como a deteção do mesmo tipo de HPV duas ou mais vezes com um intervalo de tempo específico entre as amostras. Apesar de não existir um tempo delimitado na literatura para definir *persistência significativa*, alguns estudos indicam que a estirpe 16 é a mais persistente (Wheeler, 2008). Seguidamente serão destacadas algumas das principais associações entre os diagnósticos cito-histológicos e da infeção por HPV.

As mulheres com citologias normais, com HPV+ alto ou baixo risco, têm um maior risco de virem a desenvolver lesões de CIN2, comparativamente a mulheres com citologias normais, mas com HPV negativo (HPV-). Vários estudos têm também demonstrado um risco mais elevado de CIN3 em mulheres com infeção persistente por HPV oncogénico (especialmente HPV 16 e/ou 18), mesmo com citologia normal (SPG, 2014). De acordo com Wheeler (2008), cerca de 50% das infeções das mulheres com citologia normal vão ser eliminadas naturalmente pelo organismo em menos de um ano, e uma proporção equivalente a 90% para os casos de diagnóstico histológico normal ou diagnóstico de CIN1.

Quando o resultado citológico é anormal (independentemente do tipo de alteração celular observada) e existe infeção por HPV (alto ou baixo risco) prevê-se um risco de CIN3 significativamente mais elevado do que noutras situações de diagnóstico citológico ou com HPV-: mulheres com citologia normal, mas com HPV+ (alto ou baixo risco) obtêm uma taxa de incidência cumulativa crescente de CIN3, até 10% em seis anos. Com citologia anormal e HPV-, a taxa de incidência cumulativa equivale a 2.7%. No caso das mulheres com citologia anormal e HPV-, o risco de CIN3 é residual (0.28%). Após 6 anos, o estudo concluiu que a taxa de CIN3 era significativamente mais baixa entre mulheres que tiveram HPV- do que entre mulheres com citologia normal. A taxa de CIN entre mulheres com HPV+ era mais baixa do que para mulheres com citologia anormal (Dillner *et al.*, 2008).

A relação entre o diagnóstico citológico de ASC-US e HPV+ evidencia uma forte associação; de acordo com Schiffman e Solomon (2003), mais de metade das mulheres diagnosticadas com ASC-US têm infeção por HPV. Plummer *et al.* (2007)

referem ainda que este é o diagnóstico mais comum, dentro dos resultados citológicos anormais. No entanto, o risco de CIN3 é baixo e cerca de 1/3 destes diagnósticos não têm qualquer associação com infeção por HPV. Wheeler (2008) reporta uma proporção de HPV+ dentro do diagnóstico de ASC-US na ordem dos 40% a 51%.

Num estudo levado a cabo por Sherman *et al.* (2006) verificou-se que 84% das mulheres com ASC-H tinham infeção por HPV, cerca de 50% foram diagnosticadas com CIN2 e 30% com CIN3. Assim, HPV+ e diagnósticos de CIN2 e CIN3 foram mais comuns em mulheres com ASC-H, comparativamente a diagnósticos de ASC-US, ainda que as frequências mais elevadas foram observadas para o diagnóstico de HSIL. De acordo com a SPG (2014), a prevalência de lesões de CIN 2 nas mulheres com citologia ASC-H varia entre 50% a 70%, sendo esta prevalência maior nas mulheres com idade superior a 30 anos, comparativamente a mulheres mais jovens. A proporção de HPV+ de alto risco reportado em diagnóstico de ASC-H varia entre 74% a 88% (Wheeler, 2008).

Os diagnósticos de AGC são, no geral, pouco comuns; habitualmente são identificados em cerca de 0.2 das citologias e verificam-se sobretudo em mulheres com idade superior a 40 anos (SPG, 2014). Este diagnóstico é frequentemente causado por condições benignas. Ainda assim, observa-se que um número significativo de mulheres com AGC têm CIN3, adenocarcinoma *in situ* ou cancro (Wheeler, 2008).

De acordo com Schiffman *et al.* (2007), a prevalência de LSIL está associada à prevalência da infeção por HPV, sendo que grande parte de mulheres com LSIL são HPV+ com elevadas cargas virais e infeções múltiplas. A SPG (2014) refere ainda que o diagnóstico de LSIL representa cerca de 2.9% de todos os exames citológicos. A maioria destas alterações citológicas regride espontaneamente. No entanto, em cerca de 10% a 20% dos casos é dado o diagnóstico histológico de CIN2. Salienta-se também que os casos de LSIL diminuem com o avançar da idade: em mulheres com diagnóstico citológico de LSIL e com idades compreendidas entre os 21 e os 29 anos, observou-se que 80% apresentou positividade ao teste de HPV; em mulheres com idades superiores a 40 anos observou-se a presença da infeção em 56% dos casos. De acordo com Wheeler (2008), o risco de CIN2 ou CIN 3 em mulheres com diagnóstico de LSIL é semelhante em mulheres com o diagnóstico de ASC-US e com HPV+.

O diagnóstico citológico de HSIL está altamente correlacionado com a infeção por HPV e evidencia um elevado risco de doença cervical; entre 53% e 66% destes casos são diagnosticados com CIN2, CIN 3 ou cancro, em exame histológico (Wheeler, 2008). Este diagnóstico representa cerca de 0.5% dos esfregaços citológicos e estima-se que cerca de 2% das mulheres com HSIL desenvolvam cancro invasivo (Schiffman *et al.*, 2007). A maioria das mulheres com HSIL apresenta infeção por HPV de alto risco - HPV 16 em 50% dos casos (Wheeler, 2008). Ainda que possam ocorrer situações de HPV - nestes casos, o risco de CIN2 permanece elevado (SPG, 2014).

1.5. Rastreio do cancro do colo do útero em Portugal

O rastreio consiste numa ação de prevenção, cujo objetivo primordial reside no diagnóstico precoce da doença, de modo a que seja possível o seu tratamento eficaz por via de intervenções específicas (SPG, 2014). Por conseguinte, o rastreio populacional visa a redução das taxas de morbilidade, mortalidade e o aumento da longevidade e qualidade de vida (OMS, 2006).

De acordo com dados oficiais (Direção Geral de Saúde [DGS], 2013), a cobertura geográfica dos rastreios de base populacional em Portugal não aumentou nos últimos anos, como seria previsível. Ao observarmos os dados referentes ao rastreio do CCU, verifica-se ainda a existência de algumas lacunas, nomeadamente na região relativa à Administração Regional de Saúde (ARS) de Lisboa e Vale do Tejo, a qual apresenta em 2012 uma cobertura residual¹, comparativamente à verificada na ARS Norte (47%), ARS Algarve (81%) e na ARS Centro e Alentejo (100%) (DGS, 2013).

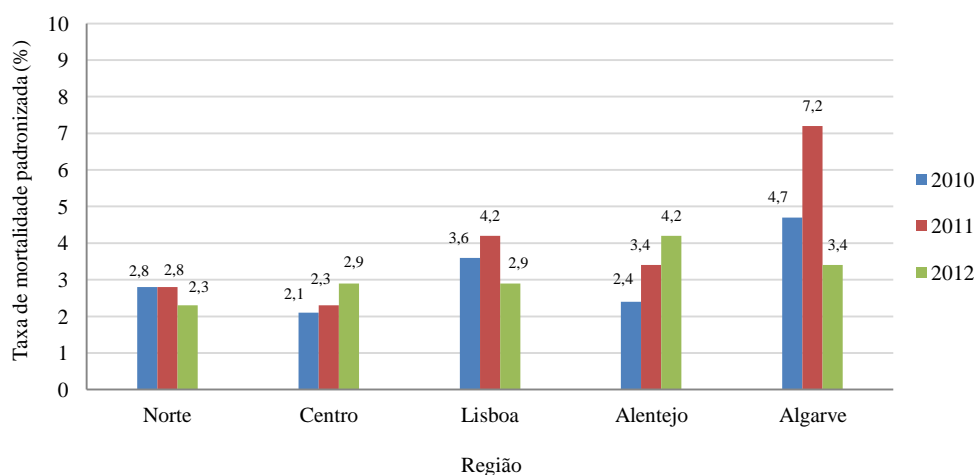
A última atualização da taxa de mortalidade padronizada por CCU (Instituto Nacional de Estatística [INE], 2013) dá conta da evolução destes dados entre 2010 e 2012². Em termos globais, de 2010 para 2011 houve um aumento de casos: de 3 para 3.3 por cada 100 000 habitantes. De 2011 para 2012 observou-se, contudo, uma diminuição para 2.8 por cada 100 000 habitantes. Se avaliarmos esta taxa em função da região do país (gráfico 1), verifica-se que a taxa de mortalidade padronizada para esta patologia obteve valores mais elevados na região do Algarve, exceto no ano de 2012,

¹ Os valores exatos não estão publicamente acessíveis.

² De referir que os dados relativos à taxa de incidência desta patologia, relevantes também para o estudo, não estão disponíveis na mesma fonte onde foram obtidos os dados relativos à taxa de mortalidade padronizada.

para o qual se verificou uma taxa mais elevada na região do Alentejo (INE, 2013). Consta-se ainda que as regiões Alentejo e Centro são as únicas zonas onde se registou um aumento ao longo dos três anos em análise. Sem incorrerem em extrapolações, este pode ser um dos indicadores que justificou e que explica o grau de cobertura do rastreio nestas duas regiões, tal como foi referido anteriormente.

Gráfico 1 - Taxa de mortalidade padronizada por tumor maligno do colo do útero por 100 000 habitantes (Nº), por local de residência e ano



A incidência da doença em Portugal tem sofrido oscilações, presumivelmente devido a fatores políticos, económicos e sociais e que podem explicar algumas flutuações e picos nos valores registados.

A deteção precoce de lesões impede a progressão para CCU (OMS, 2006). Por esse motivo, a implementação de rastreios organizados e sistemáticos representa grandes benefícios para a saúde pública, potenciando o controlo da doença (Baseman e Koutsky, 2005). São múltiplos os estudos que evidenciam uma associação negativa entre o rastreio e a incidência da infeção por HPV ou da progressão de lesões (Andrade *et al.*, 2001).

Atendendo à história natural do CCU, à sua magnitude, aos determinantes sociais e económicos, à prevenção e ao seu tratamento, as estratégias para minimizar o seu impacto devem incluir um plano de prevenção primária e um plano de prevenção secundária, com vista à redução da incidência e da mortalidade causada por esta patologia, nomeadamente (SPG, 2014):

i) Prevenção primária: no caso do CCU, a prevenção primária reside sobretudo na vacinação profilática contra o HPV, no âmbito do Plano Nacional de Vacinação (PNV) ou fora deste âmbito. A vacinação das adolescentes no âmbito do PNV é uma medida de grande eficácia na prevenção primária, com impacto real na carga da doença (Eversole *et al.*, 2006). A vacinação de mulheres até aos 26 anos, que por qualquer razão não foram objeto de vacinação no PNV, é também uma medida de grande eficácia de prevenção primária. A vacinação de mulheres para além dos 26 anos tem uma relação custo/benefício discutível em termos de saúde pública, mas confere uma proteção individual significativa, pelo que é de aconselhar até aos 45 anos (Solomon *et al.*, 2002);

ii) Prevenção secundária: consiste na realização de um rastreio ao colo do útero. A OMS considera uma intervenção sanitária preventiva eficiente quando o custo por ano de vida poupada é inferior ao PIB *per capita* da população (Antilla *et al.*, 2008). Podem ser utilizados como métodos de rastreio a citologia convencional, a citologia em meio líquido e o teste de HPV, ou a associação dos dois últimos.

A citologia em meio líquido tem tido uma aceitação crescente. A sua metodologia de processamento torna as lâminas mais homogéneas, facilitando a sua leitura. Tradicionalmente o teste de rastreio do CCU tem sido a citologia convencional com esfregaço de Papanicolau. Quando aplicada em programas de rastreio organizado, os estudos epidemiológicos mostram uma redução na incidência e mortalidade do CCU entre 70 a 80% (Arbyn *et al.*, 2010). A acuidade da citologia baixa significativamente nas lesões glandulares (Stoler *et al.*, 2007).

O teste de HPV nas mulheres com 30 anos ou mais pode identificar infeções persistentes e clinicamente mais significativas. Como método primário de rastreio do CCU, o teste de HPV permite uma prevenção para carcinoma invasivo 60-70% superior à citologia, apresentando um valor preditivo negativo muito próximo dos 100% (Arbyn *et al.*, 2005). Uma vantagem do teste de HPV é a sua realização ser feita por auto-colheita. O seu resultado, ao contrário da citologia, é semelhante aos testes que são realizados por técnicos de saúde e levam a uma maior taxa de cobertura, podendo trazer para o programa de rastreio organizado mulheres com alto risco de carcinoma invasivo (IARC, 2009). Por outro lado, é previsível que em mulheres vacinadas, a sensibilidade e

o valor preditivo positivo da citologia baixem significativamente, devido à grande redução de citologias anormais (Schiffman e Solomon, 2003).

A combinação do teste de HPV com a citologia revela sensibilidade ligeiramente acrescida em relação ao uso isolado de qualquer dos dois exames. É pouco provável que uma mulher com teste de HPV e citologia negativos venha a ter lesão de alto grau ou cancro nos 5 a 10 anos seguintes, o que pode justificar o alargamento do intervalo do rastreio (Naucler *et al.*, 2009).

Centrando-nos apenas nos métodos de prevenção secundária, consideremos dois tipos rastreio, rastreio oportunista e rastreio organizado:

i) Rastreio oportunista: a realização do teste de rastreio é feita no âmbito de uma consulta e sem periodicidade definida e, desse modo, a decisão da data de início do rastreio é ponderada caso a caso (OMS, 2006). O CCU antes dos 21 anos e nos primeiros 3 anos de atividade sexual é um evento raro, e por esse motivo não é recomendado o rastreio para estes casos. Embora o risco de vir a desenvolver a doença após os 65 anos em mulheres com 3 citologias negativas seja muito reduzido, o aumento da esperança de vida impede o estabelecimento de uma idade limite para o fim do rastreio oportunista (OMS, 2006);

ii) Rastreio organizado: é uma medida de Saúde Pública e deve abranger toda a população nacional ou uma determinada região. Este método de rastreio é tanto mais eficaz quanto maior for a percentagem de população-alvo rastreada, que deve ser sempre superior a 70% (OMS, 2006). Na maioria dos países europeus, o rastreio inicia-se aos 25 anos e termina aos 65. Quando é utilizada a citologia como método de rastreio, seguindo as linhas de orientação europeia, é aconselhada a sua realização de 3 em 3 anos (Arbyn *et al.*, 2010). Intervalos mais curtos não trazem qualquer benefício no objetivo principal do rastreio e aumentam consideravelmente os custos. De acordo com a SPG (2014), o rastreio organizado deve ser incentivado em detrimento do rastreio oportunista, dada a sua maior abrangência, a relação benefício/custo, pelo facto de ser um método socialmente equitativo e permite a padronização do controlo de qualidade.

De acordo com a SPG (2014), os países da União Europeia iniciam o rastreio regular aos 25 anos, embora nalguns países se recomende o seu início após os 30 anos e

o término aos 65 anos. O mesmo não acontece, por exemplo, nos EUA onde o rastreio se inicia aos 21 anos, e em países como Austrália ou Japão o rastreio tende a ser alargado até aos 70 anos. Estas diferenças refletem realidades demográficas, sociais e económicas distintas. Contudo, é unânime a opinião de que o rastreio citológico antes dos 21 anos coloca problemas de resultados falso-positivos e elevada prevalência de infeções transitórias por HPV em lesões cervicais regressivas, onde intervenções terapêuticas prematuras podem causar sequelas a longo prazo (Sasien *et al.*, 2009).

Face a este enquadramento, a SPG (2014) estabeleceu para Portugal uma série de recomendações, visando a standardização de procedimentos a nível nacional. Essas recomendações encontram-se sintetizadas no quadro seguinte.

Quadro 2 - Recomendações da SPG face ao rastreio do cancro do colo do útero

Tipo de rastreio	Situação	Recomendações/ opções
Oportunista	Quando não existe rastreio organizado ou quando as mulheres não participem no rastreio organizado.	Citologia de 3 em 3 anos a partir dos 21 anos e/ou pelo menos 3 anos após início da atividade sexual
		Citologia de 3 em 3 anos, a partir dos 21 anos e/ou pelo menos 3 anos após início da atividade sexual. A partir dos 30 anos teste de HPV de alto risco com citologia reflexa (HPV positivos) de 5 em 5 anos – recomendado.
		Citologia de 3 em 3 anos a partir dos 21 anos e/ou pelo menos 3 anos após início da atividade sexual. A partir dos 30 anos citologia com teste de HPV associado (co-teste), de 5 em 5 anos.
Organizado		Citologia de 3 em 3 anos, dos 25 aos 65 anos.
		Citologia de 3 em 3 anos, dos 25 aos 30 anos seguida de teste de HPV de alto risco com citologia reflexa (HPV positivo [HPV+]), de 5 em 5 anos dos 30 aos 65 anos – recomendado.
Situações especiais	Mulheres submetidas à vacinação profilática contra o HPV	Não sofre alteração.
	Mulheres HIV positivas ou com imunodeficiência	Citologia anual.
	Mulheres grávidas	Só está indicado na ausência de rastreio adequado prévio.
	Histerectomizadas	Por ou com o diagnóstico de CIN2+; Manter seguimento.
Sem antecedente se CIN2+; Não fazer rastreio.		

1.5.1. Rastreio ao Cancro do Colo do Útero na Região Alentejo

O Programa de Rastreio ao CCU na região Alentejo, implementado em 2008 pela Administração Regional de Saúde do Alentejo, abrangeu as sub-regiões alentejanas do Alentejo Central, Baixo Alentejo, Alto Alentejo e Alentejo Litoral e tem como meta principal a diminuição da morbilidade pelo CCU na população do Alentejo. Aliado a este objetivo, prevê-se o aumento da sobrevida das mulheres diagnosticadas com esta patologia e espera-se que o diagnóstico ocorra ainda numa fase assintomática da doença. Em termos práticos, o rastreio segue as normas gerais propostas pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia e rege-se pela classificação citológica de Bethesda. O Programa foi desenvolvido em parceria com o Serviço de Anatomia Patológica (SAP) do Hospital do Espírito Santo E.P.E (Évora), e enquanto instrumento de avaliação de performance do rastreio, prevê os seguintes parâmetros³:

- Que 90% das mulheres da população-alvo tenham recebido informação individual do programa de rastreio do cancro do colo do útero;
- Obter uma taxa de participação superior a 70% em 3 anos;
- Conseguir reduzir até 2% as amostras com diagnóstico citológico “não satisfatório”;
- Que o anatomopatologista responsável pela Unidade de Citologia (UC) observe 100% das citologias com resultado anormal;
- Que o anatomopatologista responsável pela Unidade de Citologia observe 10% das citologias com resultado normal;
- Que a Unidade de Citologia do SAP emita os relatórios no prazo mínimo de 10 dias uteis, desde a receção da amostra;
- Que 100% das citologias anormais sejam referenciadas para a consulta de patologia do colo do útero, à exceção de ASC-US HPV- e LSIL HPV- em mulheres menopausicas;
- Que seja efetuada deteção/tipagem do papiloma vírus por técnicas de Biologia Molecular (PCR) a 100% das mulheres diagnosticadas com ASC-US e com *Follow*

³ Não foi nosso objetivo concreto avaliar estes parâmetros, ainda que no decorrer da análise alguns deles possam estar integrados no conteúdo avaliado.

up de lesão intraepitelial ou carcinoma invasivo, com a periodicidade que dita o programa.

Em seguida explicitam-se alguns dos conceitos base no qual se baseou a escolha da população a ser rastreada:

- **População Alvo** - utentes entre os 30 e 65 anos (primeira volta do rastreio) e entre os 25 e 65 anos (segunda volta do rastreio) inscritas nos Centros de Saúde da Região Alentejo;
- **População elegível** - utentes entre os 25 ou 30 (mediante a respetiva volta) e 65 anos inscritas nos Centros de Saúde da Região Alentejo e que não apresentam nenhuma das seguintes condições:
 - Estarem a ser tratadas por cancro do colo do útero;
 - Com incapacidade física que impossibilite a colheita do material biológico;
 - Apresentar sinais e sintomas da doença (o rastreio é dirigido a uma população sã).
- **Utentes selecionadas** - utentes que pertencem à população elegível e que são selecionadas pelo médico de família através do programa informático do centro de saúde;
- **Utentes convidadas** - utentes selecionadas previamente pelo Centro de Saúde e às quais é enviado um convite pela Administração Regional de Saúde do Alentejo;
- **Utentes faltosas:** utentes selecionadas e convidadas que não compareceram;
- **Utentes rastreadas:** utentes selecionadas e que efetuaram rastreio. A diferença entre mulheres convidadas e rastreadas após subtração das faltosas deve-se ao facto de muitas mulheres efetuarem o rastreio durante o decorrer da consulta de rotina com o médico de família, ou seja não foram convidadas oficialmente, mas uma vez que no momento da consulta enquadravam-se nos critérios estabelecidos para a população elegível, o rastreio é efetuado (rastreio oportunista).

A escolha da população é determinada pelo Centro de Saúde através de programa informático (SINUS), mediante o intervalo etário estabelecido. De acordo com essa

seleção, os médicos de família selecionam e indicam as utentes a convocar, tendo por base os critérios de exclusão já referidos.

Às utentes selecionadas é enviado um convite por correio sobre o programa de rastreio em geral e uma convocatória para a consulta onde é referida a data, hora e local. O envio é efetuado pela Unidade Administrativa do Centro de Saúde, e a colheita realizada durante a consulta de Rastreio do CCU.

O Programa de rastreio divide-se em duas voltas. Em cada volta, a população selecionada foi dividida em 3 partes:

1/3 da população alvo convidada – avaliação efetuada em 2008

1/3 da população alvo convidada – avaliação efetuada em 2009

1/3 da população alvo convidada – avaliação efetuada em 2010

Atualmente decorre a segunda volta do rastreio. A sub-região do Alentejo Litoral apenas foi incluída no programa a partir de Junho de 2010.

Apesar destas indicações, a delimitação entre final da primeira volta e início da segunda volta não foi na prática totalmente definida, sendo esse um critério por vezes estabelecido pelos próprios Centros de Saúde. Há que destacar também que nem todas as mulheres que efetuam o exame de rastreio na segunda volta foram incluídas na primeira volta do rastreio, ou seja, em diversos casos, a primeira citologia foi feita apenas nesta segunda volta do rastreio, o que nos impossibilitou fazer a correspondência entre a realização da citologia e respetiva volta.

O seguimento de cada paciente é determinado pelo resultado da primeira citologia; mediante esse resultado, está definido um protocolo de seguimento que determina o intervalo de tempo para o próximo exame e se a paciente deverá ou não ser encaminhada para a consulta de Patologia Cervical no hospital da área de referência (ver Anexo).

2. Metodologia

Neste capítulo serão apresentadas as opções metodológicas decorrentes dos objetivos previamente estabelecidos. Centramo-nos essencialmente em três aspetos: os dados disponibilizados e a necessidade da sua reconfiguração, o tipo de variáveis disponíveis e possíveis recodificações e, por último, os métodos estatísticos utilizados, sendo dado particular enfoque a este ponto. Importa desde já sublinhar que face à estratégia de estudo delineada, partimos do pressuposto que o processo de seleção efetuado garantiu representatividade da população elegível, ainda que não seja possível obter essa confirmação. A análise estatística dos dados recorreu a dois *softwares* estatísticos, SPSS (versão 21) e R (versão 2.15.2).

2.1. Dados disponibilizados

Os dados fornecidos versaram dois formatos: dados agregados e base de dados. No primeiro caso, os dados agregados em tabelas reportam-se somente à primeira volta do rastreio e centram-se sobretudo em indicadores globais de rastreio. Para este caso, optou-se por uma abordagem sobretudo descritiva (ver secção 3.1). A base de dados referente aos casos rastreados foi disponibilizada em formato Excel e diz respeito ao intervalo temporal entre Dezembro de 2007 e Dezembro de 2012. De forma a proceder à sua análise estatística, houve a necessidade de a reconfigurar de acordo com os seguintes aspetos:

- Em primeiro lugar, criou-se uma base de dados onde apenas constassem os casos referentes a t_0 de cada mulher rastreada, orientado pela respetiva data de realização da citologia. Deste modo determinou-se qual a primeira citologia, que em certos casos, corresponderia à única citologia realizada até à data⁴.

⁴ A nova base de dados incluiu apenas a primeira citologia realizada, independentemente da mulher rastreada estar incluída na primeira ou segunda volta do rastreio. A informação acerca da respetiva volta do rastreio não está disponível na base de dados; uma vez que as datas de início e fim de volta não estão totalmente delimitadas e poderão diferir entre centros, não é possível através das datas da realização da citologia confirmar essa informação. A indicação da volta de rastreio não foi assim considerada como um indicador a incluir na análise.

- A informação disposta na base de dados foi convertida em códigos numéricos e as respetivas categorizações foram tratadas, nomeadamente a desagregação de variáveis dispostas numa só coluna (ver secção 3.2).
- Os casos de mulheres rastreadas com idades inferiores a 25 anos foram removidos, uma vez que o rastreio não previa a inclusão dessa faixa etária. Alguns desses casos foram identificados e analisados, concluindo-se que neles constavam erros de identificação da paciente. Como não era possível clarificar esta situação para o total de casos identificados (cerca de 400) optou-se pela sua não inclusão nas análises.

A construção desta nova base de dados permitiu traçar a caracterização demográfica e clínica da população rastreada, bem como avaliar o seu estado em t0 face a esta patologia, nomeadamente em relação aos resultados citológicos e aos testes de HPV⁵.

2.2. Dimensões em análise

Em seguida apresentam-se as variáveis utilizadas na avaliação em t0 do rastreio, correspondente aos exames citológicos e testes HPV, no qual se centra este estudo. De referir que a falta de determinadas variáveis individuais referidas na literatura, nomeadamente indicadores referentes a hábitos tabágicos, paridade, número de parceiros sexuais, entre outras, levou a que não fossem incluídos objetivos de análise que visassem, por exemplo, a avaliação do risco de lesões ou o risco de infeção por HPV, dependente dessas variáveis.

As variáveis disponíveis foram agrupadas de acordo com as seguintes dimensões: demográficas (quadro 3), clínicas (quadro 4) e resultados citológicos e resultado do teste HPV (quadro 5). Estas variáveis serão apresentadas nos quadros seguintes, considerando o formato original e as opções tomadas para a sua recodificação.

⁵ De acordo com o estipulado no Programa de Rastreio do CCU no Alentejo, os testes de HPV foram realizados somente aos casos com resultados citológicos anormais, à exceção de seis casos que obtiveram resultado citológico normal. Por outro lado, verificou-se que 233 casos com resultado anormal não tinham obtido, até à data, qualquer referencia para o teste de HPV.

Quadro 3 - Variáveis demográficas

Variável original		Nova variável
Idade	Idade em anos, no momento do exame citológico	Idade
		<hr/> Menos de 30 anos 30 a menos de 35 anos 35 a menos de 40 anos 40 a menos de 45 anos 45 a menos de 50 anos 50 a menos de 55 anos 55 a menos de 60 anos 60 anos ou mais <hr/> Duas categorias de interesse: Até 45 anos Mais de 45 anos
Centro de recolha	Local (localidade) onde foi realizado o exame de rastreio: Centro de Saúde de referência da paciente	Sub-regiões alentejanas ⁱⁱ : Sub-regiãoⁱ Alto Alentejo Baixo Alentejo Alentejo Central Alentejo Litoral

- i. Optou-se pela recodificação em sub-regiões, partindo da variável “Centro de saúde” em vez da variável “Conselho de residência”, dado que um número significativo de utentes estava referenciado a outras regiões do país.
- ii. A sub-região da Lezíria do Tejo não foi incluída no programa de rastreio no Alentejo.

Quadro 4 - Variáveis clínicas

Variável original	Nova variável
História clínica Descrição de: -Situação clínica no momento em que realiza o exame de rastreio -Método contraceetivo utilizado -Resultados de citologias anteriores (rastreio oportunista) ⁱⁱⁱ -Data da última menstruação	Terapêutica hormonal de substituição (THS) Situação clínica Menopausa com THS Terapêutica hormonal (pilula contraceptiva) Pós-parto Gravidez Outra situação (não especificada)
	Utilização de método contraceetivo Utiliza Não utiliza
	Tipo de método contraceetivo utilizado Barreira Hormonal Coito interrompido Laqueação Outro (não especificado)
	Duas categorias de interesse: Método hormonal Método não hormonal

- iii. Apesar de se considerar importante a indicação de resultados citológicos anteriores, esta variável não foi incluída na análise, dado o escasso número de observações registadas.

Quadro 5 - Variáveis referentes aos resultados do exame de rastreio

Variável original		Nova variável		
Resultado exame	Descrição dos resultados dos exames citológicos, histológicos e testes ao HPV	Resultado citológico	Normal Anormal	
		Diagnóstico citológico	ASC-US ASC-H AGC LSIL HSIL Adenocarcinoma Carcinoma Pavimento Celular	
			Grau de severidade da lesão^{iv}	Baixo Grau Alto Grau Carcinoma
			Teste HPV	Positivo Negativo
			Genotipagem	
Descrição	Descrição detalhada dos resultados ao teste de HPV e genotipagem do HPV	Tipo de infeção por HPV	Infeção simples Infeção múltipla	
		Risco associado ao genótipo	Baixo risco Alto risco Ambos	
		Avaliação das amostras	Insatisfatória Satisfatória sem representação da zona de transformação Satisfatória com representação da zona de transformação	

- i. Esta categorização foi feita com base no risco de desenvolver lesões pré-cancerígenas e carcinoma, tendo em conta o consenso da Sociedade Portuguesa de Ginecologia (2014)

2.3. Métodos

A abordagem aos dados orientou-se primeiramente por uma análise exploratória e descritiva. Cada uma das variáveis foi analisada isoladamente, através de medidas descritivas e representações gráficas. O objetivo foi conhecer as suas características, nomeadamente em termos da sua distribuição absoluta e percentual, e valores omissos.

O suporte analítico baseado na análise bivariada foi recorrente neste estudo. Este tipo de análise centra-se sobretudo no enquadramento de relações e padrões de associação entre duas variáveis. As variáveis categóricas foram sumariadas em tabelas de contingência. Considerando a sua importância, convém referir algumas das suas propriedades, que direta ou indiretamente intervieram no estudo. Em primeiro lugar, destaca-se a possibilidade de calcular probabilidades de três tipos a partir das tabelas: probabilidades conjuntas, marginais ou condicionais.

Supondo que se escolhem duas características de interesse, X e Y,

$$\pi_{ij} = P(X = i, Y = j),$$

denota a probabilidade de (X, Y) estar na célula definida pela linha *i* e a coluna *j*. As probabilidades $\{\pi_{ij}\}$ formam a distribuição conjunta de X e Y. As distribuições marginais correspondem aos totais em linha e coluna das probabilidades conjuntas. Deste modo, é informativo construir uma distribuição de probabilidades para Y em cada nível de X. Essa distribuição consiste em probabilidades condicionais para Y, dado cada nível de X. Daqui obtemos as probabilidades condicionais.

Estas propriedades permitem-nos estudar relações de dependência entre variáveis; duas variáveis são estatisticamente independentes se a distribuição condicional de Y para cada nível de X é idêntica à distribuição marginal de Y. Alternativamente, pode verificar-se que existe independência estatística, se cada probabilidade conjunta é igual ao produto das suas respetivas probabilidades marginais (Agresti, 2007).

Seguidamente serão descritas, sucintamente, as técnicas estatísticas aplicadas no decorrer da análise.

2.3.1. Teste de Qui-quadrado de independência

O teste do qui-quadrado permite-nos testar a hipótese de independência entre variáveis na ocorrência de uma amostra aleatória. Para uma amostra de tamanho n com observações n_{ij} , os valores $\{\mu_{ij} = E(n_{ij})\}$ são as frequências esperadas e representam o valor esperado na célula (i,j) sob a hipótese nula: as variáveis X e Y são independentes. Assim, quando os valores de n_{ij} são muito próximos de μ_{ij} em cada célula, temos forte evidência para não rejeitar a hipótese nula. Quanto maior as diferenças entre $\{n_{ij} - \mu_{ij}\}$ mais forte é a evidência de rejeição da hipótese nula. Para tal, utilizou-se a estatística do qui-quadrado de Pearson (X^2) e a do qui-quadrado rácio verosimilhança (G^2) (Agresti A, 2007).

Os testes de X^2 e G^2 têm limitações face ao conjunto de dados, nomeadamente se não se verificarem alguns pressupostos: nenhuma célula da tabela deve ter frequência esperada inferior a 1 e não mais do que 20% das células devem ter frequência esperada inferior a 5 unidades. Se este pressuposto não se verificar, o nível de significância observado pode não ser o correto, dependendo da pequena ou elevada contribuição das células com frequências esperadas inferiores a 5 para o teste de qui-quadrado. Em alternativa pode analisar-se os resíduos ajustados estandardizados, que indicam quais as células com comportamento significativamente diferente do esperado. Em tabelas de contingência 2 x 2, os valores esperados menores que 5 podem também afetar a aproximação da distribuição de qui-quadrado (Agresti A, 2007). Para estes casos, o teste exato de Fisher será aplicado.

2.3.2. Odds Ratio

Os testes de qui-quadrado, anteriormente mencionados, apenas indicam o grau de evidência para uma associação. Por esse motivo, o estudo deve também ser acompanhado pela estimação de parâmetros, tais como os Odds ratios (OR), que descrevem a força da associação. Para uma probabilidade de sucesso π , a possibilidade (*odds*) de sucesso é definida como:

$$odds = \pi / (1 - \pi).$$

Se $odds > 1$, então o sucesso é mais provável que o insucesso. Assim, a probabilidade de sucesso é a função dos $odds$:

$$\pi = odds / (odds + 1).$$

Em tabelas de dupla entrada, a possibilidade de sucesso referente à categoria da linha 1 e 2, é respetivamente:

$$odds_1 = \pi_1 / (1 - \pi_1) \text{ e } odds_2 = \pi_2 / (1 - \pi_2).$$

O rácio de possibilidades entre os dois $odds$ (portanto, entre a linha 1 e linha 2) é o $odds$ ratio (OR):

$$\theta = \frac{odds_1}{odds_2} = \frac{\pi_1 / (1 - \pi_1)}{\pi_2 / (1 - \pi_2)}.$$

Quando X e Y são independentes:

$$\pi_1 = \pi_2, \text{ portanto, } odds_1 = odds_2 \text{ e } \theta = odds_1 / odds_2 = 1.$$

Por um lado, se $OR > 1$, a possibilidade de sucesso é maior na linha 1 do que na linha 2. Por outro lado, se $OR < 1$, então, o sucesso é menos provável na linha 1 do que na linha 2. Valores mais afastados de 1 numa certa direção representam maior associação.

Dois valores para OR representam a mesma força de associação, mas em sentidos opostos, quando um valor é o inverso do outro. O OR pode ser definido utilizando as probabilidades conjuntas da seguinte forma:

$$\theta = \frac{\pi_{11} / \pi_{12}}{\pi_{21} / \pi_{22}} = \frac{\pi_{11}\pi_{22}}{\pi_{12}\pi_{21}}.$$

Quando é estimado para uma amostra, o OR é definido da seguinte forma:

$$\hat{\theta} = \frac{p1 / (1 - p1)}{p2 / (1 - p2)} = \frac{n_{11} / n_{12}}{n_{21} / n_{22}} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}}.$$

A não ser que o tamanho de amostra seja grande, a distribuição amostral do OR é altamente enviesada. Por causa da sua assimetria, a inferência estatística para o OR usa uma medida alternativa equivalente, que corresponde ao seu logaritmo natural, $\log(\theta)$. Assim, a independência corresponde a $\log(\theta)=0$. Ou seja, $OR=1$ equivale a $\log(\theta)=0$. O $\log(\theta)$ é simétrico em torno de zero, portanto, alterando colunas ou linhas, o sinal muda. A sua aproximação à distribuição normal tem uma média de $\log(\theta)$ e um erro padrão (SE):

$$SE = \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}}.$$

Uma vez que a distribuição amostral é mais próxima da normalidade para $\log(\hat{\theta})$ do que para $\hat{\theta}$, é mais aconselhável construir intervalos de confiança (IC) para $\log(\hat{\theta})$. Para interpretarmos o seu valor, é feita novamente a transformação, através da função exponencial. O IC para $\log(\hat{\theta})$ é dado por:

$$\log(\hat{\theta}) \pm Z_{\alpha/2} (SE).$$

Se no intervalo confiança de $(\hat{\theta})$ não estiver compreendido o valor 1, significa que existe evidência para se considerar que as variáveis são dependentes e existe associação entre elas. Pelo contrário, se o valor 1 estiver no intervalo, há fortes indícios para considerar as variáveis independentes entre si (Agresti, 2007).

2.3.3. Comparação de parâmetros populacionais

Este tipo de inferência estatística é útil para testar a significância de fatores que são capazes de influenciar a resposta da variável de interesse e em que se pretende saber se existe ou não um efeito significativo nas diferenças entre os níveis desses fatores (Montgomery, 1997). Para tal, foram abordadas duas metodologias: testes paramétricos e testes não paramétricos. No caso dos testes paramétricos, exige-se que a forma da distribuição seja conhecida. Contudo, os testes não paramétricos requerem outras condições para a sua aplicação e devem ser apenas utilizados como uma

alternativa aos testes paramétricos quando estes não satisfazem os pressupostos exigidos. A utilização dos testes paramétricos exige o cumprimento de três requisitos:

i) Amostras independentes: para alguns autores, este é um requisito crítico de ser confirmado (cit. por Montgomery, 1997).

ii) Distribuição normal: para avaliar a normalidade da distribuição recorreu-se ao teste de Shapiro Wilk. As medidas de achatamento e simetria foram também aferidas por via de representações gráficas e pelos testes formais Anscombe-Glynn (Anscombe e Glynn, 1983) e D'Agostino (D'Agostino *et al.*, 1990).

iii) Variâncias homogêneas (homocedasticidade): o teste de Levene é utilizado para avaliar a existência de heterocedasticidade e é um teste robusto a desvios de normalidade (Montgomery, 1997).

Os métodos paramétricos, tais como a estatística F de Fisher-Snedecor ou T de Student, são robustos à violação do pressuposto de normalidade desde que as distribuições não sejam muito enviesadas ou achatadas, e que o tamanho da amostra não seja pequeno. Contudo, a violação da normalidade devida ao achatamento, sobretudo quando são platicurticas, resulta normalmente na atenuação da potência do teste e nestes cenários existem as alternativas não paramétricas que apresentam potência mais elevada e que devem ser utilizadas preferencialmente. A utilização de transformações matemáticas é possível, de forma a normalizar as distribuições, contudo estas aumentam a complexidade da análise já que as conclusões são interpretadas nos dados transformados e não originais.

Uma vez que os pressupostos de aplicação dos testes paramétricos não se verificaram, optou-se pela utilização das alternativas não paramétricas.

O teste de Wilcoxon Mann-Whitney é um teste alternativo ao teste t para duas amostras independentes. Este teste compara o centro de localização de duas amostras, como forma de detetar diferenças entre as duas populações correspondentes. Em vez de se basear em parâmetros da distribuição normal como a média e variância, este baseia-se no número de ordem da variável. Este teste é usado quando há violação da normalidade e homocedasticidade, ou se as variáveis forem de nível pelo menos ordinal.

Ainda assim, se os pressupostos do teste t se confirmarem (seja com os dados originais ou com os dados transformados) demonstra-se que a perda de eficiência do teste de Mann-Whitney é pequena (Hollander e Wolfe, 1999; Siegel, 1975).

A estatística U de Mann-Whitney é dada pelo número de vezes que uma observação da amostra 1 precede uma observação da amostra 2 (U_1) ou pelo número de vezes que uma observação da amostra 2 precede uma observação da amostra 1 (U_2) depois de todas as n observações terem sido ordenadas por ordem crescente e considerando os eventuais empates. A estatística U de Mann-Whitney é definida por:

$$U = \min (U_1, U_2).$$

A alternativa não paramétrica ao teste F para a análise de variância foi desenvolvida por Kruskal e Wallis e testa se duas ou mais amostras provêm de uma mesma população ou de populações diferentes ou se, de igual modo, as amostras provêm de populações com a mesma distribuição (Montgomery, 1997). Assim, testa-se se as distribuições dos valores da variável dependente são idênticas nas k populações ou se existe pelo menos uma população onde a distribuição da variável dependente é diferente de uma das distribuições das outras populações.

O cálculo da estatística de teste depende da ordenação crescente das observações das diferentes amostras em conjunto, atribuindo a cada observação a sua ordem na amostra global e mantendo a origem da observação. Quando existem observações com o mesmo valor, a ordem dessas observações é dada pela média aritmética das ordens que essas observações teriam, se não fossem empatadas. Quando se verifica a existência de diferenças significativas, isto é, quando a hipótese nula é rejeitada, utilizam-se os testes post-hoc de comparação múltipla. Neste caso optou-se por aplicar o teste Mann-Whitney, com correção de Bonferroni, utilizando um valor de significância α corrigido, procedendo-se assim ao ajustamento do erro tipo I (Montgomery, 1997).

2.3.4. Modelos Log-lineares

Quando o estudo envolve múltiplas variáveis e nenhuma delas tem uma natureza contínua, a abordagem estatística mais indicada para compreender o padrão que lhes

está subjacente é a abordagem dos modelos log-lineares (Agresti, 2007). A transformação logarítmica das frequências observadas numa tabela de contingência permite-nos estabelecer um modelo multiplicativo em termos lineares para os dados observados. Estes modelos constituem um caso particular dos Modelos Lineares Generalizados (GLM). O GLM mais simples para dados de contagem assume uma distribuição de Poisson para o componente aleatório, que, portanto, apenas tem como parâmetro a média:

$$E(Y) = \text{Var}(Y) = \mu,$$

$$\sigma(Y) = \sqrt{\mu}.$$

Assume-se que o valor esperado de Y (μ) satisfaz uma relação exponencial como função das variável explicativa (X) tal que,

$$\mu = \exp(\alpha + \beta x) = e^\alpha (e^\beta)^x.$$

Assim, um aumento unitário de x tem um impacto multiplicativo de e^β em μ . O valor esperado de Y em $x+1$ iguala o valor esperado de Y em x multiplicado por e^β .

Se $\beta = 0$, então, $e^\beta = e^0 = 1$ e a média de Y não muda com mudanças de x .

Se $\beta > 0$, então, $e^\beta > 1$ e a media de Y aumenta com o aumento de x .

Se $\beta < 0$, então, a média diminui com a diminuição de x .

A definição do melhor modelo rege-se pela lei da parcimónia. Os modelos definem-se hierarquicamente (incluem em si todos os modelos de ordem inferior). A questão reside em decidir se o modelo que compreende a associação entre as variáveis, explica a variabilidade observada nos dados significativamente superior à do modelo imediatamente abaixo na estrutura hierárquica, ou não. Para tabelas de dupla entrada podemos encontrar apenas dois tipos de modelo: o modelo de independência e o modelo saturado:

i) Modelo de independência:

A condição de independência é multiplicativa, mas com uma transformação logarítmica obtém-se uma relação aditiva. Assim, o modelo de independência toma a forma:

$$\log(\mu_{ij}) = \lambda + \lambda^x_i + \lambda^y_j.$$

Os modelos log-lineares para tabelas de contingência não distinguem entre variável resposta e variável explicativa. Este modelo acima trata X e Y como variável dependente, modelando as contagens das células. Contudo, a interpretação de parâmetros é mais simples quando vemos uma variável em função de outra.

ii) Modelo saturado:

Numa tabela de dupla entrada, o modelo saturado terá mais um termo representando a interação:

$$\log(\mu_{ij}) = \lambda + \lambda^x_i + \lambda^y_j + \lambda^{xy}_{ij}.$$

Os parâmetros λ^{xy}_{ij} são termos de associações que refletem desvios de independência e representam interação entre X e Y, onde o efeito de uma variável na frequência esperada depende do nível da outra variável. O modelo de independência é o caso particular em que $\lambda^{xy}_{ij} = 0$. Este modelo tem um único parâmetro constante (λ), (I-1) parâmetros λ^x_i , (J-1) parâmetros λ^y_j e (I-1)(J-1) parâmetros λ^{xy}_{ij} . O total de parâmetros equivale a $1+(I-1)+(J-1)+(I-1)(J-1) = IJ$. O modelo tem tantos parâmetros quantas células observadas, tendo o máximo número possível de parâmetros. Relações diretas observam-se entre $\log(\theta)$ e os parâmetros de associação λ^{xy}_{ij} . Por exemplo, o modelo para uma tabela de dupla entrada tem como $\log(\theta)$:

$$\begin{aligned}
 \log(\theta) &= \log\left(\frac{\mu_{11}\mu_{22}}{\mu_{12}\mu_{21}}\right) = \log\mu_{11} + \log\mu_{22} - \log\mu_{12} - \log\mu_{21} \\
 &= (\lambda + \lambda_1^X + \lambda_1^Y + \lambda_{11}^{XY}) + (\lambda + \lambda_2^X + \lambda_2^Y + \lambda_{22}^{XY}) - (\lambda + \lambda_1^X + \lambda_2^Y + \lambda_{12}^{XY}) \\
 &\quad - (\lambda + \lambda_2^X + \lambda_1^Y + \lambda_{21}^{XY}) \\
 &= \lambda_{11}^{XY} + \lambda_{22}^{XY} - \lambda_{12}^{XY} - \lambda_{21}^{XY}.
 \end{aligned}$$

Generalizando para tabelas com três variáveis (X, Y, Z) é possível obter os seguintes modelos:

i) Modelo de independência mútua

Tal como no caso das tabelas de dupla entrada, se um modelo apenas contém termos únicos, (X,Y,Z) é o modelo de independência mútua. Trata cada par de variáveis como independentes, tanto marginalmente como condicionalmente. Raramente este modelo é apropriado. Considera-se o seguinte modelo:

$$\log \mu_{ijk} = \lambda + \lambda_i^X + \lambda_j^Y + \lambda_k^Z.$$

ii) Modelo de independência condicional

Com tabelas tridimensionais, os modelos log-lineares podem representar vários padrões de independência e associação. A associação a dois fatores descreve o OR condicional entre variáveis. Para as frequências esperadas das células $\{\mu_{ijk}\}$, considera-se o seguinte modelo log-linear:

$$\log \mu_{ijk} = \lambda + \lambda_i^X + \lambda_j^Y + \lambda_k^Z + \lambda_{ik}^{XZ} + \lambda_{jk}^{YZ}.$$

Uma vez que contem um termo XZ (λ_{ik}^{XZ}) corresponde à associação entre X e Z, controlando para Y. Este modelo também permite uma associação YZ controlando para X. Não contem um termo de associação XY, logo, especifica independência condicional entre X e Y, controlando para Z. Este é o modelo (XZ,YZ).

iii) Modelo de associação homogénea

Este é um modelo que permite aos três termos de interação terem associação condicional:

$$\log \mu_{ijk} = \lambda + \lambda^X_i + \lambda^Y_j + \lambda^Z_k + \lambda^{XY}_{ij} + \lambda^{XZ}_{ik} + \lambda^{YZ}_{jk}.$$

Para este modelo (XY, XZ, YZ) o OR condicional entre cada par de variáveis é o mesmo para cada nível da terceira variável; propriedade relativa à associação homogénea. Qualquer modelo que não tenha uma interação tripla pode satisfazer a condição de associação homogénea.

iv) Modelo saturado

Este modelo segue aquilo que foi já referido para tabelas de dupla entrada e representa um ajustamento perfeito. Tem como modelo:

$$\log \mu_{ijk} = \lambda + \lambda^X_i + \lambda^Y_j + \lambda^Z_k + \lambda^{XY}_{ij} + \lambda^{XZ}_{ik} + \lambda^{YZ}_{jk} + \lambda^{YZX}_{jik}.$$

Para identificar a estrutura subjacente aos dados, é possível recorrer a um conjunto variado de informações: informação sobre a significância estatística dos efeitos marginais e parciais associados ao modelo saturado; informação sobre o grau de ajustamento do modelo composto por esses efeitos significativos aos dados; e informação sobre o decréscimo ou acréscimo em ajustamento dos modelos imediatamente abaixo e imediatamente acima em termos hierárquicos (Faraway, 2006).

Para procedermos à escolha do modelo, utilizam-se as estatísticas referentes à bondade do ajustamento: teste de razão de verosimilhança (G^2) e a estatística de Pearson (X^2), já atrás mencionadas. Para um dado número de graus de liberdade, maiores valores referentes a G^2 ou X^2 têm valores de probabilidade menores, indiciando um ajustamento mais pobre. Assim, para testar uma associação condicional num modelo, compararmos o modelo com o modelo mais simples que não contenha essa associação, por exemplo para o modelo XY, ZY, YZ, a hipótese nula de independência condicional corresponde a $XY = 0$ (Agresti, 2007).

2.3.5. Testes de Mantel-Haenszel e Breslow-Day

O teste de Cochran-Mantel-Haenszel compara dois grupos, estratificando para uma terceira variável (variável de controlo). Sob a hipótese nula, testa-se de X e Y são condicionalmente independentes dado Z. Ou seja, para cada tabela parcial, testa-se se $OR = 1$. Assim, caso a hipótese nula não seja rejeitada, significa que qualquer associação entre as duas variáveis não é afetada pela terceira variável (Agresti, 2007).

Se a hipótese nula for rejeitada, deve avaliar-se a existência de interação tripla entre as variáveis, através do teste de associação homogénea de Breslow-Day. Neste caso testa-se a hipótese de o OR entre X e Y ser o mesmo para cada nível de Z, isto é, se existe um OR comum em cada nível da terceira variável. No caso de se verificar uma associação homogénea, as tabelas parciais deverão ser interpretadas isoladamente. Se concluirmos que não existe interação tripla entre as variáveis (isto é, se a hipótese nula não for rejeitada), estima-se o OR comum e testa-se a sua significância.

3. Análise e apresentação dos resultados

Este capítulo centra-se na análise estatística dos dados referentes ao Rastreio do CCU no Alentejo e remete-a para dois segmentos distintos. Na primeira parte serão reportados os resultados genéricos relativos exclusivamente à primeira volta do rastreio⁶, nomeadamente os parâmetros da participação no rastreio, indicadores genéricos relativos aos exames citológicos e histológicos e dados relativos às consultas de patologia cervical, dando uma perspetiva descritiva dos mesmos. Importa referir também que estes dados foram fornecidos enquanto dados agregados em tabela e como tal, a sua análise está limitada aos dados que nos foram disponibilizados nessas tabelas. A segunda parte do capítulo incide na análise à primeira e segunda volta do rastreio⁷, partindo da base de dados mencionada no capítulo precedente. Aqui será feita a caracterização sociodemográfica da população rastreada e descritos os resultados referentes a t0.

3.1. Estatísticas gerais do rastreio (1ª volta)

3.1.1. Participação no rastreio

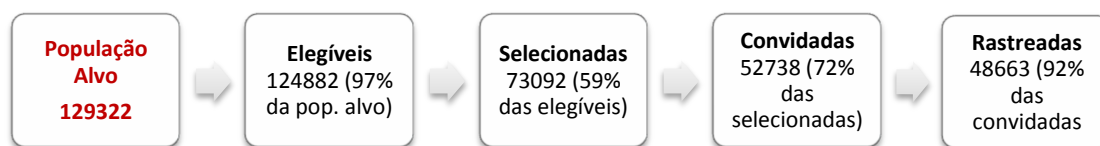
Partindo de um total de 129322 mulheres, referente à população-alvo do rastreio, 4440 casos foram excluídos por não cumprirem os requisitos de inclusão no rastreio. Assim, foram obtidos 124882 casos elegíveis. Deste total de mulheres elegíveis, foi selecionado (pelo sistema informático do programa de rastreio⁸) um total de 73092 mulheres das quatro sub-regiões alentejanas. Do total de casos selecionados, foram convidadas para rastreio 52738 mulheres (o clínico responsável selecionava as mulheres para convocatória). Do total de mulheres convidadas, 48663 foram rastreadas. A figura 1 resume esta informação, em etapas.

⁶ Os mesmos dados referentes à segunda volta não se encontravam ainda disponíveis.

⁷ Como já foi referido, a segunda volta do rastreio ainda decorre, portanto, a base de dados fornecida contém os casos entre Dezembro de 2007 e Dezembro de 2012.

⁸ Não foi obtida informação acerca do algoritmo utilizado pelo sistema informático para a seleção dos casos.

Figura 1 - Etapas de seleção para rastreio - valores absolutos e proporções



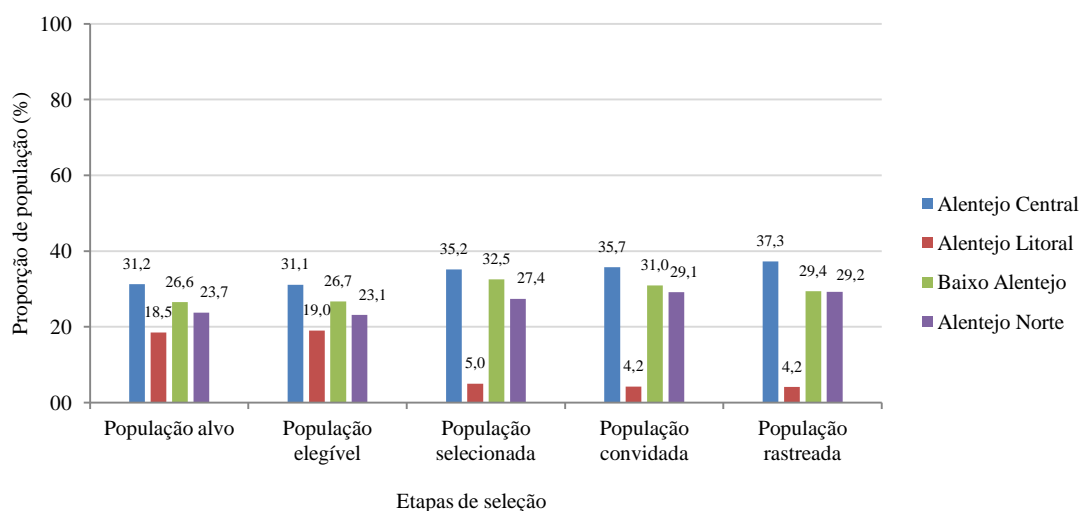
Apesar de observarmos que, teoricamente, foram rastreadas 92% do total das mulheres convidadas, na prática não podemos concluir que a adesão ao rastreio corresponde efetivamente a esse valor. Devemos ter em conta essencialmente dois fatores: em primeiro lugar, não nos é possível confirmar que do total de convocatórias enviadas, todas tenham sido rececionadas, portanto, não sabemos qual o universo real de utentes que faltaram deliberadamente à convocatória. Em segundo lugar, não é possível confirmar situações em que o rastreio é feito em consulta normal, isto é, casos de rastreio oportunista que estejam também a ser contemplados; desde que a utente esteja dentro dos parâmetros de ilegibilidade, poderão ocorrer situações em que o rastreio oportunista cobre “faltas” relativas ao rastreio organizado. Assim, não podemos afirmar que as 48663 mulheres rastreadas correspondam exclusivamente a mulheres convidadas.

De salientar também que menos de metade (cerca de 42%) da população elegível foi convidada e que aproximadamente 39% da população elegível foi efetivamente rastreada (considerando também os possíveis casos de rastreio oportunista).

A proporção de mulheres seleccionadas em cada etapa evidencia diferenças entre sub-regiões (gráfico 2); na globalidade, a sub-região do Alentejo Central tem uma proporção maior de mulheres pertencentes à população alvo, à população elegível, à população seleccionada, à população convidada e à população rastreada (entre 31 a 37%), seguindo-se a sub-região do Baixo Alentejo (27 a 33%), Alentejo Norte⁹ (23 a 29%) e por último, apresentando valores mais baixos, o Alentejo Litoral (5 a 19% - há que considerar que esta sub-região entrou no programa de rastreio numa fase posterior, como já foi mencionado anteriormente). Assim, ao longo das etapas de seleção, constata-se que a variação das proporções em cada sub-região, não parece ser significativa.

⁹ De salientar que os dados referentes à região do Alentejo Norte estavam desagregados em duas zonas: Alentejo Norte (Caia) e Alentejo Norte (Portalegre). Todavia, optou-se pela sua agregação com vista à uniformização de toda a análise feita no decurso do estudo.

Gráfico 2 – População alvo, elegível, selecionada, convidada e rastreada, em função da sub-região (%)



Os parâmetros anteriores foram também analisados em relação ao total da população alvo de cada sub-região $\frac{\text{(total em cada etapa de seleção)}}{\text{população alvo total em cada sub-região}} * 100$ (gráfico 3).

Verifica-se que a população elegível constitui uma parte significativa da população alvo, seja em que sub-região for (acima de 90%).

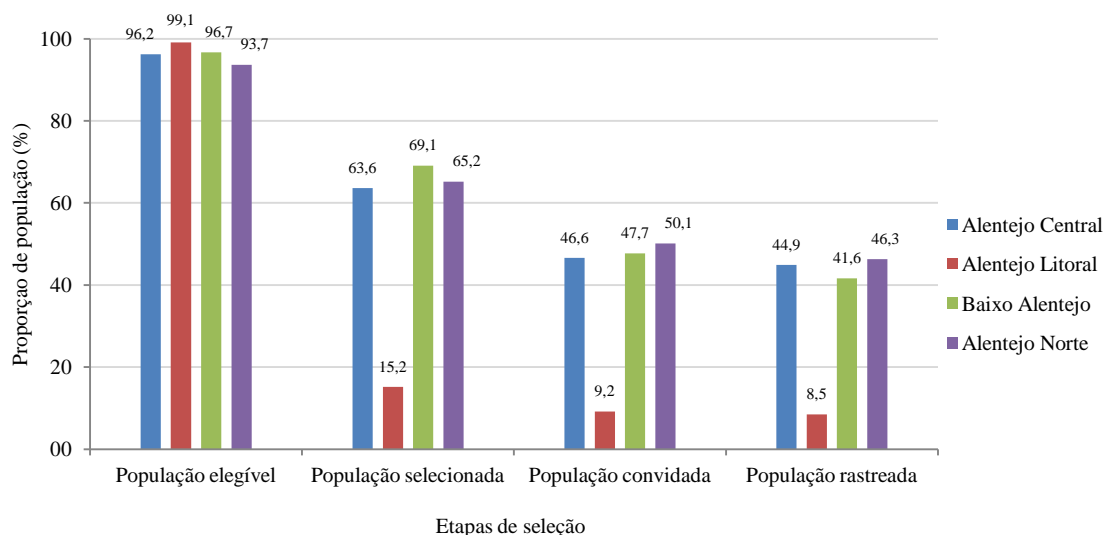
Relativamente à etapa de seleção informática (a partir da população elegível), verifica-se uma proporção mais elevada de seleções, em relação ao total da população alvo em cada sub-região, no Baixo Alentejo (69.1%), seguindo-se o Alentejo Norte (65.2%), o Alentejo Central (63.6%) e o Alentejo Litoral (15.2% - pela mesma justificação anteriormente descrita). Daqui reitera-se o seguinte: ainda que a proporção global da população selecionada seja maior no Alentejo Central, se examinamos a proporção de selecionadas em função do total da população alvo de cada sub-região, observa-se que o Baixo Alentejo foi a sub-região que maior proporção selecionou.

Quanto à população convidada, destaca-se que esta proporção em relação à população alvo é maior na sub-região do Alentejo Norte (50.1%), portanto, houve uma redução proporcional de mulheres selecionadas, comparativamente às outras regiões, ainda que as diferenças não indiquem variações extremas.

Quanto à população que efetivamente foi rastreada, verifica-se que a sub-região do Alentejo Norte fez a maior proporção de exames de rastreio, considerando uma vez mais o total da população alvo nessa sub-região (46.3%), seguindo-se o Alentejo

Central (44.9%), Baixo Alentejo (41.6%) e Alentejo Litoral (8.5%), ainda que em termos absolutos, a sub-região do Alentejo Central tenha feito a maior proporção de exames de rastreio, como foi mencionado anteriormente.

Gráfico 3 – População elegível, selecionada, convidada e rastreada, em função da população alvo total em cada sub-região (%)



A partir destes dados, assumindo aleatoriedade em cada processo de seleção poderíamos estimar algumas probabilidades de interesse, do qual se destaca que:

- A probabilidade global de estar dentro das elegíveis, ser selecionada, convidada e ser-se rastreada estima-se em 0.38. A estimativa desta mesma probabilidade é maior na zona do Norte Alentejo (0.46), seguindo-se o Alentejo Central (0.45), Baixo Alentejo (0.42) e Litoral Alentejano (0.08).
- A probabilidade global de uma mulher ser rastreada, sabendo-se que é elegível, que foi selecionada e foi convidada estima-se em 0.92. A estimativa desta probabilidade é maior na zona do Alentejo Central (0.97), seguindo-se o Alentejo Norte (0.92), o Alentejo Litoral (0.91) e o Baixo Alentejo (0.88).

3.1.2. Resultados gerais dos exames citológicos - 1ª e 2ª citologia

Seguidamente serão apresentados os dados referentes aos resultados citológicos do primeiro e segundo exame de cada mulher, alusivos à primeira volta do rastreio, para o qual se obteve um total de 78100 citologias: foram realizados 48505 exames numa primeira fase e 29595 exames numa segunda fase.

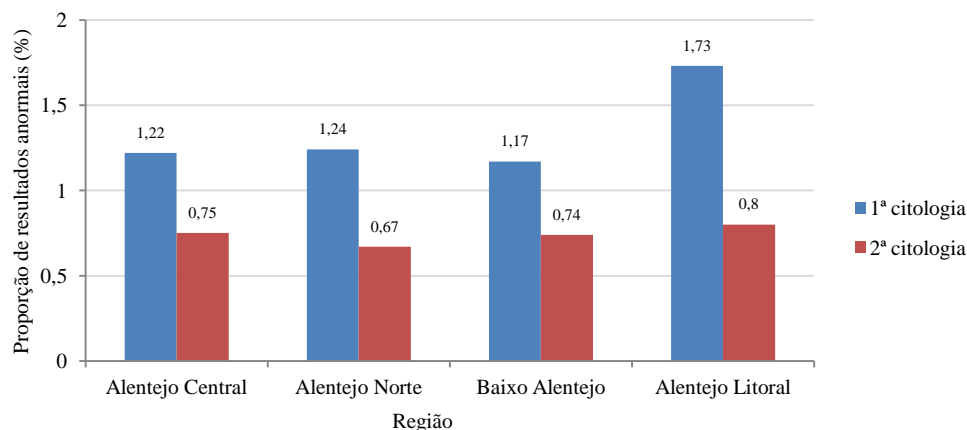
A proporção respeitante aos primeiros exames citológicos realizados em cada sub-região distribuiu-se da seguinte forma: Alentejo Central - 18051 citologias (37.2%); Baixo Alentejo - 14247 citologias (29.4%); Alentejo Norte - 14189 citologias (29.2%); Alentejo Litoral - 2018 (4.2%). Para os segundos exames observou-se a seguinte distribuição: Alentejo Central - 10699 (36.2%); Alentejo Norte - 9635 (32.5%); Baixo Alentejo - 8007 (27.1%) e Alentejo Litoral - 1254 (4.2%).

Em termos proporcionais, e em função do total das primeiras e segundas citologias realizadas, verificou-se uma ligeira redução na quantidade de exames feitos em segundo tempo nas sub-regiões do Alentejo Central e Baixo Alentejo e um aumento na sub-região do Alentejo Norte. No Alentejo Litoral, manteve-se a mesma proporção de exames realizados. Os valores aqui apresentados seguem o mesmo padrão das proporções apresentadas anteriormente para o parâmetro “população rastreada”, em cada sub-região (ver secção 3.1.1.).

Seguidamente apresentam-se os resultados obtidos nas citologias. Para isso optou-se por fazer a comparação entre primeira e segunda citologia, em função do resultado anormal e para cada uma das sub-regiões.

A prevalência de resultados citológicos normais foi elevada e com valores próximos entre sub-regiões. Relativamente à proporção de resultados citológicos anormais (gráfico 4), destacam-se valores ligeiramente mais elevados na sub-região do Alentejo Litoral, quer na primeira citologia realizada (1.73%), quer na segunda (0.8%). Importa também sublinhar a diminuição da proporção de diagnósticos citológicos anormais entre a primeira e segunda citologia, em qualquer das zonas. Este cenário seria expectável, dado que as mulheres que obtiveram diagnóstico citológico anormal logo no primeiro exame tiveram um acompanhamento diferenciado, nomeadamente através da referenciação para consulta de patologia cervical (ver secção 3.1.3.).

Gráfico 4 - Resultados citológicos anormais, em função da sub-região - 1ª e 2ª citologia (%)

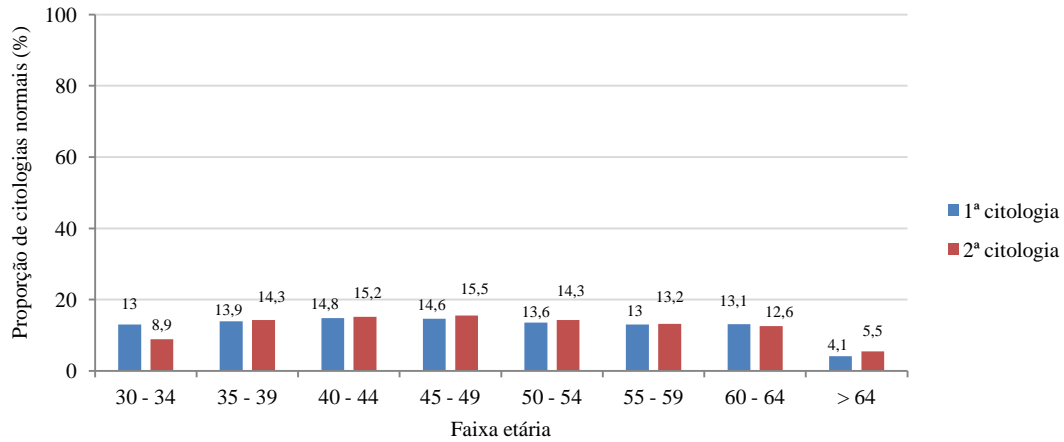


Relativamente à proporção de amostras citológicas insatisfatórias para análise, reportaram-se os seguintes resultados: Alentejo Litoral - 0.43%; Alentejo Norte - 0.32%; Alentejo Central - 0.31%; Baixo Alentejo - 0.27%. No geral, estas amostras correspondiam a um total de 236 citologias (primeiro e segundo exame citológico), equivalente a 0.3% do total das citologias realizadas.

Foi também analisada a relação entre o resultado citológico e a faixa etária¹⁰, comparando uma vez mais os resultados da primeira e segunda citologia (gráficos 5 e 6). Observando primeiro as citologias com resultado normal, em relação ao total correspondente da primeira e segunda citologia, verifica-se que as proporções estão relativamente próximas e igualmente distribuídas, tanto na primeira como segunda citologia. No total das primeiras citologias com resultado normal, a maior concentração situa-se na faixa etária dos 40 até aos 49 anos. O mesmo observa-se com as segundas citologias realizadas. Da primeira para a segunda citologia identifica-se um decréscimo maior na proporção de citologias normais na faixa etária entre os 30 e os 34 anos, ainda que no geral se tenha verificado um aumento da proporção de citologias normais nas restantes faixas etárias.

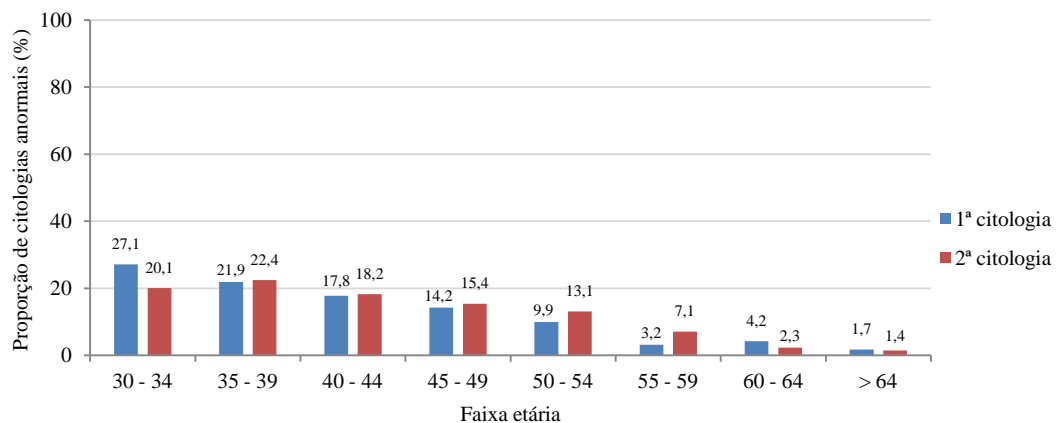
¹⁰ A faixa etária entre os 25 e 29 anos não foi incluída na primeira volta do rastreio, tal como já foi referido anteriormente.

Gráfico 5 - Distribuição da proporção de citologias normais por faixa etária - 1ª e 2ª citologia (%)



Relativamente ao total de citologias com resultado anormal, para a primeira e segunda citologia, verifica-se uma maior concentração na faixa etária mais baixa (30 aos 34 anos) para o caso da primeira citologia. É notório um decréscimo da proporção de citologias anormais com o aumento da idade. Na segunda citologia é visível a mesma tendência, exceto o facto de se identificar maior prevalência de citologias anormais na faixa etária dos 35 aos 39 anos.

Gráfico 6 - Distribuição da proporção de citologias anormais por faixa etária - 1ª e 2ª citologia (%)



Centrando a atenção apenas nos resultados citológicos anormais, apresenta-se nas tabelas seguintes (tabelas 1 e 2) a distribuição dos diagnósticos em função do escalão etário. De referir apenas que no primeiro exame foram identificados 597 citologias com resultado anormal e, no segundo exame, um total de 214 citologias.

No primeiro exame citológico, o diagnóstico de ASC-US está sobretudo presente em faixas etárias mais baixas (concentra 53% dos casos entre os 30 e os 39 anos). Com o aumentar da idade, este diagnóstico torna-se menos frequente.

O diagnóstico de ASC-H está também presente em faixas etárias mais baixas, contudo, é mais prevalente na faixa dos 40 aos 44 anos (27,1%).

Em relação ao diagnóstico de AGC, foram apenas identificados 14 casos, 4 dos quais respeitante à faixa etária entre os 35 e os 39 anos. Foram também detetados 4 casos em escalões etários mais avançados (60 anos ou mais).

O diagnóstico de LSIL apresenta uma clara prevalência nas faixas etárias mais baixas e diminui à medida que a faixa etária aumenta. Daqui destaca-se uma proporção de 30% dos casos de LSIL situada entre os 30 e os 34 anos.

Quanto ao diagnóstico de HSIL é também visível uma tendência decrescente, em termos de prevalência, sendo que a faixa etária mais baixa apresenta maior concentração de casos (23,6%), que juntamente com a faixa etária entre os 35 e os 39 anos, totalizam 46,3% dos casos de HSIL.

Foram também detetados 13 casos de carcinoma pavimento celular, no qual 7 desses casos remetem para idades compreendidas entre os 40 e os 54 anos e 3 casos localizados na faixa etária mais elevada (acima de 64 anos). Registaram-se ainda 4 casos de adenocarcinoma, sendo que 3 desses casos se situam entre os 50 e os 59 anos e um caso entre os 40 e os 44 anos.

Tabela 1 - Diagnósticos citológicos anormais, em função do escalão etário (1ª citologia)

	30 - 34		35 - 39		40 - 44		45 - 49		50 - 54		55 - 59		60 - 64		> 64		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
ASC-US	63	30,9	45	22,1	37	18,1	22	10,8	23	11,3	6	2,9	7	3,4	1	0,5	204	100
ASC-H	11	22,9	11	22,9	13	27,1	7	14,6	2	4,2	1	2,1	2	4,2	1	2,1	48	100
AGC	1	7,1	4	28,6	2	14,3	1	7,1	1	7,1	1	7,1	2	14,3	2	14,3	14	100
LSIL	61	29,9	45	22,1	30	14,7	35	17,2	21	10,3	3	1,5	7	3,4	2	1,0	204	100
HSIL	26	23,6	25	22,7	21	19,1	17	15,5	10	9,1	6	5,5	4	3,6	1	0,9	110	100
Carcinoma pavimento celular	0	0,0	1	7,7	2	15,4	3	23,1	2	15,4	1	7,7	1	7,7	3	23,1	13	100
Adenocarcinoma	0	0,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0	2	50,0	0	0,0	4	100

Em relação às segundas citologias, há apenas a referir que a tendência geral da distribuição dos diagnósticos citológicos anormais por faixa etária segue um padrão muito semelhante àquele encontrado nos resultados das primeiras citologias.

Tabela 2 - Diagnósticos citológicos anormais, em função do escalão etário (2ª citologia)

	30 - 34		35 - 39		40 - 44		45 - 49		50 - 54		55 - 59		60 - 64		> 64		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	21	25,6	22	26,8	15	18,3	12	14,6	5	6,1	4	4,9	1	1,2	2	2,4	82	100
ASC-H	1	5,9	1	5,9	4	23,5	2	11,8	4	23,5	4	23,5	1	5,9	0	0,0	17	100
(AGC)	1	11,1	3	33,3	1	11,1	2	22,2	1	11,1	1	11,1	0	0,0	0	0,0	9	100
LSIL	17	19,1	18	20,2	18	20,2	12	13,5	16	18,0	5	5,6	2	2,2	1	1,1	89	100
HSIL	3	23,1	3	23,1	1	7,7	4	30,8	2	15,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	13	100
Carcinoma pavimento celular	0	0,0	1	33,3	0	0,0	1	33,3	0	0,0	0	0,0	1	33,3	0	0,0	3	100
Adenocarcinoma	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	100

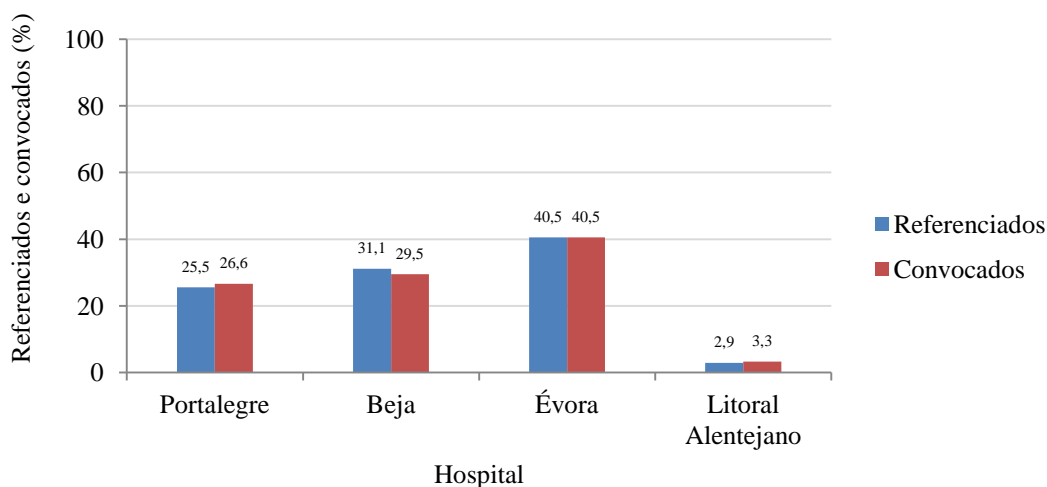
3.1.3. Estatísticas relativas à consulta de patologia cervical

Os casos que apresentaram resultados anormais em exame citológico (no primeiro ou segundo exame) foram referenciados para a consulta de patologia cervical do respetivo Hospital de Referência, correspondendo a um total de 603 casos. Destes, 538 foram convocados (o equivalente a 89.2% dos casos referenciados). Há que sublinhar que o número de casos aqui analisados não corresponde ao número de citologias anormais, mencionadas anteriormente (ver secção 3.2.1). Não nos foi possível justificar essa ligeira disparidade entre número de citologias anormais e número de referenciações para consulta de patologia cervical; poderá dever-se a uma atualização não simultânea dos dados, por desistências por parte das pacientes, ou até mesmo por questões de âmbito clínico, que não justificassem o seguimento da paciente em consulta de patologia cervical. Os dados serão apresentados em função do hospital de referência de cada sub-região.

A maior proporção de casos referenciados para consulta de patologia cervical situa-se no Hospital do Espírito Santo E.P.E (Évora) (40.5%), seguindo-se a Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo (Hospital José Joaquim Fernandes – Beja) (31.1%), Unidade Local de Saúde do Norte Alentejo (Hospital José Maria Grande – Portalegre)

(25.5%) e, por último, ao Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano (2.9%)¹¹ – Gráfico 7. Relativamente às convocatórias para consulta de patologia cervical, a maior proporção incide no Hospital de Évora (40.5%), seguindo-se os Hospitais de Beja (29.5%), Portalegre (26.6%) e do Litoral Alentejano (3.3%). No cômputo geral, a distribuição dos casos referenciados e convocados segue o mesmo padrão em relação a cada hospital.

Gráfico 7 - Total de casos referenciados e convocados por hospital de referência (%)



Daqui se constata ainda que o hospital de referência com maior percentagem de convocatórias em relação ao respetivo total de referenciados foi o Hospital de Portalegre (92.9%), seguindo-se o Hospital de Évora (89.3%) e o Hospital de Beja (85.1%) No caso do Hospital do Litoral Alentejano a convocatória visou o total de referenciadas, que eram apenas 18 casos.

A consulta de patologia cervical consiste num procedimento mais ou menos estandardizado e que pode ser sintetizado de acordo com as seguintes possibilidades de seguimento clínico:

- i) Colposcopia¹² + citologia + exame histológico
- ii) Colposcopia + citologia
- iii) Colposcopia + exame histológico

¹¹ Considerar, uma vez mais, que o programa de rastreio nesta região teve início numa fase posterior.

¹² Exame ginecológico auxiliar na visualização de lesões do colo uterino e da região genital feminina. (DicionárioMédico.com, 2014)

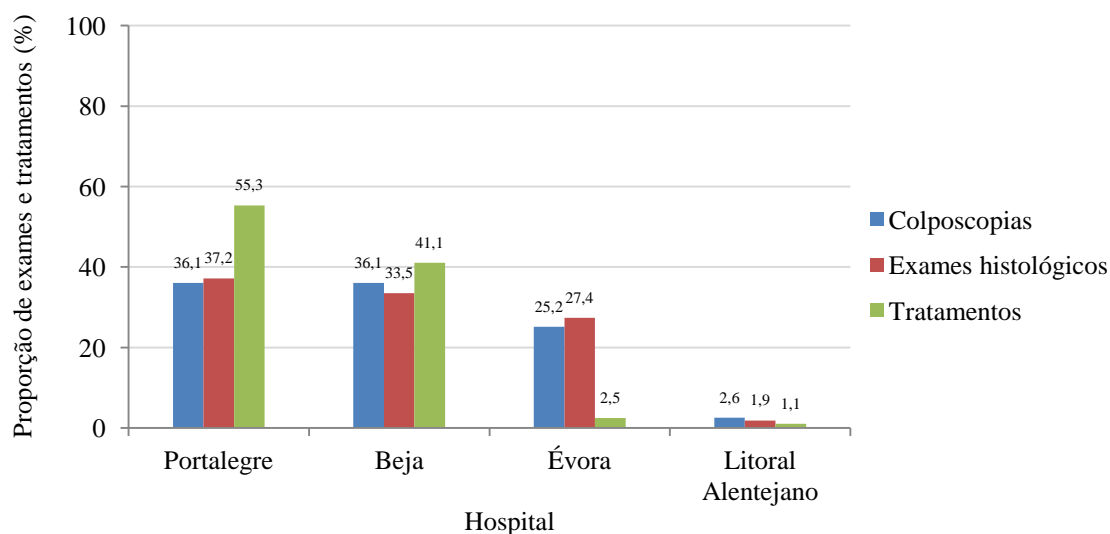
Primeiramente é realizada uma colposcopia, e se o clínico considerar necessário é feito o exame histológico, seguido de tratamento, ou então citologia seguido de tratamento. O tratamento pode ser feito antes ou após o resultado da citologia e/ou exame histológico.

Importa referir que o número de colposcopias realizadas não está diretamente relacionado com a frequência em consulta de patologia cervical, uma vez que ir à consulta não significa efetuar colposcopia. Além disso, é possível existir casos de mais do que um exame histológico por paciente, feitos numa mesma consulta. O mesmo é válido para o tratamento (a paciente pode ser sujeita a mais do que um tratamento).

No total das consultas de patologia cervical foram realizadas 274 colposcopias, 508 exames histológicos e 190 casos de tratamentos.

O total de colposcopia realizadas distribui-se da seguinte forma por hospital: Hospital de Portalegre e Hospital de Beja (36.1% cada); Hospital de Évora (25.2%); Hospital do Litoral Alentejano (2.6%) - gráfico 8. Considerando o volume total de exames histológicos realizados, observa-se que o Hospital de Portalegre efetuou a maior proporção (37.2% exames), seguindo-se o Hospital de Beja (33.5%), o Hospital de Évora (27.4%) e o Hospital do Litoral alentejano (1.9%). Quanto aos tratamentos, grande parte dos casos ocorreram no Hospital de Portalegre (55.3%) e no Hospital de Beja (41.1%). Apenas uma pequena parte incidiu no Hospital de Évora (2.5%) e no Hospital do Litoral Alentejano (1.1%).

Gráfico 8 - Total de colposcopias, exames histológicos e tratamentos, por hospital (%)



Seguidamente será estabelecida uma correspondência, mediante os respetivos valores absolutos, entre os resultados obtidos em exames citológicos e colposcopias, por um lado, e entre exames citológicos e histológicos, por outro, realizados em consulta de patologia cervical, em cada um dos Hospitais de Referência.

Hospital de Portalegre

Foram realizadas 99 colposcopias, sendo que 37 se reportavam a casos de LSIL, diagnosticados em citologia. Dos restantes, foram detetados 36 casos de ASC-US, 17 com HSIL, 4 com ASC-H, 4 com AGC e 1 caso de carcinoma pavimento celular (tabela 3).

Do total de casos reportado com ASC-US, 33 foram classificados em colposcopia como lesões de baixo grau, 2 casos como lesão de alto grau e 1 caso como resultado normal.

De destacar também que dos 4 casos com ASC-H, 3 confirmaram o diagnóstico de lesão de baixo grau e 1 de lesão de alto grau.

Os 4 casos de AGC dividem-se em 2 confirmações de lesões de alto grau e 2 de lesão de baixo grau.

Quanto aos 37 casos identificados em citologia como LSIL, confirma-se esse mesmo diagnóstico por colposcopia em 30 casos. Em 4 casos foram classificados como lesão de alto grau e 3 obtiveram resultado normal.

Os casos de HSIL, identificados previamente em exame citológico, confirmam diagnóstico igual para 12 casos. Observam-se ainda 4 casos de lesão de baixo grau e 1 caso de cancro invasivo.

O único caso de carcinoma pavimento celular foi diagnosticado por colposcopia como lesão de baixo grau. Esta situação pode estar relacionada com o fato de haver dificuldade em observar o grau de invasão e, portanto, não ser possível confirmar o diagnóstico citológico.

A reter também que dos 99 casos com resultado citológico anormal, apenas 4 apresentaram resultado normal na colposcopia, sendo que 73 casos foram identificados como lesões de baixo grau e 21 casos como lesões de alto grau. Foi ainda detetado 1 caso de carcinoma invasivo.

Tabela 3 - Resultados da colposcopia em função do diagnóstico citológico (Hospital de Portalegre)

	Normal		Lesão de baixo grau		Lesão de alto grau		Cancro invasivo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	1	2,8	33	91,7	2	5,6	0	0,0	36	100
ASC-H	0	0,0	3	75,0	1	25,0	0	0,0	4	100
AGC	0	0,0	2	50,0	2	50,0	0	0,0	4	100
LSIL	3	8,1	30	81,1	4	10,8	0	0,0	37	100
HSIL	0	0,0	4	23,5	12	70,6	1	5,9	17	100
Carcinoma pavimento celular	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	100
Adenocarcinoma	0	2,8	0	91,7	0	5,6	0	0,0	0	100
Total	4	4,0	73	73,7	21	21,2	1	1,0	99	100

Quanto à relação entre diagnóstico citológico e histológico (tabela 4), verifica-se que do total de casos submetidos a exame histológico (189 casos) uma parte significativa foi diagnosticada, em exame citológico, com LSIL (71 casos), ASC-US (61 casos) e HSIL (31 casos). Foram também rastreados casos de ASC-H (16 casos), AGC (5 casos), carcinoma pavimento celular (3 casos) e adenocarcinoma (2 casos).

Do total de casos diagnosticados com ASC-US (61 casos), 32 revelaram resultado normal na biópsia, 16 casos reportavam-se a situações de CIN1 e 12 casos a situações de CIN2/3. Apenas 1 resultado não foi emitido¹³.

Dos 16 casos de ASC-H, 8 foram diagnosticados com CIN2/3, 4 casos com CIN1 e 4 casos evidenciavam resultados normais.

Quanto aos 5 casos identificados com AGC, 4 foram classificados como CIN2/3 e 1 caso como CIN1.

Dos 71 casos com LSIL, 38 casos obtiveram resultado normal no exame histológico, 25 casos reportavam-se as situações de CIN1 e 6 casos ao diagnóstico de CIN2/3. Observaram-se 2 casos com resultado não emitido.

Do total de casos com HSIL, 26 foram classificados como CIN2/3, 2 casos como CIN1, 1 caso de carcinoma pavimento celular e apenas 2 casos obtiveram resultado normal em exame histológico. Dos 3 casos diagnosticados com carcinoma pavimento

¹³ “Resultado não emitido” significa que embora tenha sido atribuído o respetivo resultado, devido a problemas informáticos não ocorreu transferência de informação entre os softwares (Novopath, SIIMA Rastreios).

celular, em exame citológico, 1 caso revelou o mesmo diagnóstico em histologia, outro foi qualificado como carcinoma *in situ* e um terceiro caso como CIN2/3.

Na globalidade dos resultados das citologias com resultado anormal, verificaram-se ainda assim 77 casos com resultado normal em exame histológico, 58 casos de CIN2/3, 48 casos de CIN1, 2 casos de carcinoma pavimento celular e 1 caso de carcinoma *in situ*. De sublinhar ainda a existência de 3 resultados não emitidos.

Tabela 4 - Resultados do exame histológico em função do diagnóstico citológico (Hospital de Portalegre)

	Biópsia normal		CIN1		CIN2/3		Carcinoma <i>in Situ</i>		Carcinoma pavimento celular		Adenocarcinoma		Resultado não emitido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	32	52,5	16	26,2	12	19,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	61	100
ASC-H	4	25,0	4	25,0	8	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	16	100
AGC	0	0,0	1	20,0	4	80,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	100
LSIL	38	53,5	25	35,2	6	8,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,8	71	100
HSIL	2	6,5	2	6,5	26	83,9	0	0,0	1	3,2	0	0,0	0	0,0	31	100
Carcinoma pavimento celular	0	0,0	0	0,0	1	33,3	1	33,3	1	33,3	0	0,0	0	0,0	3	100
Adenocarcinoma	1	50,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100
Total	77	40,7	48	25,4	58	30,7	1	0,5	2	1,1	0	0,0	3	1,6	189	100

Hospital de Beja

No Hospital de Beja foram realizadas 99 colposcopias, provenientes dos seguintes resultados citológicos: 38 casos com LSIL, 27 casos de ASC-US, 21 com HSIL, 9 casos com ASC-H, 2 casos de carcinoma pavimento celular, 1 adenocarcinoma e 1 caso de AGC (tabela 5).

Dos 27 casos com ASC-US, 21 foram identificados em colposcopia como lesões de baixo grau, 3 casos como lesão de alto grau e 3 casos com resultado normal.

Os 9 casos de ASC-H evidenciaram 6 situações de lesão de alto grau, 2 casos com lesão de baixo grau e 1 caso com resultado normal.

O único diagnóstico com AGC em exame citológico confirmou em colposcopia, ser uma lesão de alto grau.

Dos 38 casos de LSIL diagnosticados em citologia, o mesmo diagnóstico foi confirmado em colposcopia em 28 casos. Apenas 2 são casos de lesão de alto grau. Observam-se 8 casos de exames histológicos normais.

Dos 21 casos diagnosticados com HSIL, 15 foram diagnosticados com lesão de alto grau em colposcopia e 6 casos corresponderam a lesão de baixo grau.

Os 2 casos de carcinoma pavimento celular foram classificados em colposcopia como lesão de alto grau e o caso de adenocarcinoma foi classificado como cancro invasivo.

De referir ainda que dos 99 casos sujeitos a colposcopia, 12 obtiveram resultado normal, 57 foram diagnosticados como lesões de baixo grau, 29 como lesões de alto grau e foi identificado 1 caso de cancro invasivo.

Tabela 5 - Resultados da colposcopia em função do diagnóstico citológico (Hospital de Beja)

	Normal		Lesão de baixo grau		Lesão de alto grau		Cancro invasivo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	3	11,1	21	77,8	3	11,1	0	0,0	27	100
ASC-H	1	11,1	2	22,2	6	66,7	0	0,0	9	100
AGC		0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	100
LSIL	8	21,1	28	73,7	2	5,3	0	0,0	38	100
HSIL	0	0,0	6	28,6	15	71,4	0	0,0	21	100
Carcinoma pavimento celular	0	0,0	0	0,0	2	100,0	0	0,0	2	100
Adenocarcinoma	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	100
Total	12	12,1	57	57,1	29	29,3	1	1,0	99	100

Foram realizadas 170 exames histológicos, sendo que 62 casos apresentaram em exame citológico o diagnóstico de LSIL. Observaram-se ainda 44 casos com ASC-US, 36 com HSIL, 19 casos com ASC-H, 5 casos de AGC, 2 casos de carcinoma pavimento celular e 2 casos de adenocarcinoma (tabela 6).

Do total de casos diagnosticados em citologia com ASC-US, 15 apresentaram resultados normais no exame histológico, 14 casos foram classificados como CIN2/3 e 13 casos como CIN1. Detetou-se ainda 1 caso de carcinoma pavimento celular e 1 resultado não emitido.

Dos 19 casos de ASC-H, 14 apresentam CIN2/3, 1 caso com CIN1 e 4 casos obtiveram resultados normais.

Foram identificados apenas 5 casos com AGC, onde se concluiu por via de exame histológico que 3 eram casos normais, 1 foi diagnosticado como CIN2/3 e outro como adenocarcinoma.

Dos 62 casos de LSIL, 39 apresentaram resultado normal, 18 casos foram classificados como CIN1, 3 casos como CIN2/3, 2 casos como carcinoma *in situ* e 1 caso de carcinoma pavimento celular.

Dos 36 casos de HSIL, 29 foram classificados como CIN2/3 e apenas 1 como CIN1. Foram ainda identificados 2 casos de carcinoma *in situ* e 1 caso de carcinoma pavimento celular. Obtiveram-se ainda 3 exames histológicos com resultados normais.

Dos 2 casos de carcinoma pavimento celular diagnosticados por citologia, 1 confirma o mesmo diagnóstico em histologia e outro foi classificado como CIN2/3. Dos 2 casos de adenocarcinoma, 1 apresentou resultado normal em histologia e outro foi diagnosticado como CIN1.

Do total de exames histológicos realizados, 65 revelaram resultados normais. Identificaram-se ainda 62 casos de CIN2/3, 34 casos com CIN1, 3 casos de carcinoma pavimento celular, 2 casos de carcinoma *in situ* e 1 caso de adenocarcinoma. Para 3 casos não foi emitido qualquer resultado.

Tabela 6 - Resultados do exame histológico em função do diagnóstico citológico (Hospital de Beja)

	Biópsia normal		CIN1		CIN2/3		Carcinoma in Situ		Carcinoma pavimento celular		Adenocarcinoma		Resultado não emitido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	15	34,1	13	29,5	14	31,8	0	0,0	1	2,3	0	0,0	1	2,3	44	100
ASC-H	4	21,1	1	5,3	14	73,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	19	100
AGC	3	60,0		0,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	5	100
LSIL	39	62,9	18	29,0	3	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,2	62	100
HSIL	3	8,3	1	2,8	29	80,6	2	5,6	1	2,8	0	0,0	0	0,0	36	100
Carcinoma pavimento celular	0	0,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	2	100
Adenocarcinoma	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100
Total	65	38,2	34	20,0	62	36,5	2	1,2	3	1,8	1	0,6	3	1,8	170	100

Hospital de Évora

Foram realizadas 69 colposcopias, distribuídas pelos seguintes diagnósticos citológicos: 31 casos de LSIL, 19 casos de ASC-US, 12 casos de HSIL, 4 casos de ASC-H e 3 casos de AGC (tabela 7).

Dos 19 casos de ASC-US, 12 obtiveram resultado normal em exame histológico. A reter também que 6 casos foram classificados com lesão de baixo grau e apenas 1 caso com lesão de alto grau.

Dos 4 casos de ASC-H, 3 foram diagnosticados como lesão de alto grau e 1 como lesão de baixo grau.

Quanto aos casos de AGC, 2 foram classificados como lesão de baixo grau e 1 como lesão de alto grau.

Dos 31 casos diagnosticados como LSIL no exame citológico, 21 foram confirmados com o mesmo diagnóstico através da colposcopia e 10 obtiveram resultado normal.

Os 12 casos de HSIL obtidos por citologia confirmam o mesmo diagnóstico para 10 dos casos. Apenas 2 obtiveram resultado normal na biópsia.

Assim, dos casos sujeitos a colposcopia resultaram 30 diagnósticos com lesão de baixo grau, 15 casos com lesão de alto grau e ainda assim observaram-se 24 casos com resultado normal.

Tabela 7 - Resultados da colposcopia em função do diagnóstico citológico (Hospital de Évora)

	Normal		Lesão de baixo grau		Lesão de alto grau		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	12	63,2	6	31,6	1	5,3	19	100
ASC-H	0	0,0	1	25,0	3	75,0	4	100
AGC	0	0,0	2	66,7	1	33,3	3	100
LSIL	10	32,3	21	67,7	0	0,0	31	100
HSIL	2	16,7	0	0,0	10	83,3	12	100
Total	24	34,8	30	43,5	15	21,7	69	100

No total realizaram-se 138 biópsias, sendo que grande parte estava diagnosticada, em exame citológico, com LSIL (52 casos) e HSIL (39 casos). Verificaram-se ainda 22 casos de ASC-US, 14 casos de ASC-H, 4 casos de AGC, 6 casos de carcinoma pavimento celular e 1 caso de adenocarcinoma (tabela 8).

Dos 22 casos de ASC-US, 8 foram classificados como CIN1. Foram ainda identificados 5 casos de CIN2/3, 1 caso de carcinoma *in situ*, 6 casos com resultado normal e 2 casos sem resultado emitido.

Dos 14 casos de ASC-H, 8 apresentam-se como CIN 2/3, 1 como CIN1, 1 caso de adenocarcinoma e 3 casos normais. Apenas 1 não teve resultado emitido.

Em relação aos 4 casos de AGC, 2 foram classificados no exame histológico como CIN2/3, 1 caso como CIN1 e 1 como resultado normal.

Dos 52 casos de LSIL, 35 apresentaram resultados normais, 15 foram classificados como CIN1 e 1 caso como CIN2/3. Identificou-se também 1 sem resultado emitido.

Dos 39 casos com HSIL, 27 obtiveram resultado em biópsia de CIN2/3, 3 casos de CIN1, 1 caso de carcinoma *in situ* e outro de adenocarcinoma. Identificaram-se 6 casos com resultado normal e apenas 1 não foi emitido.

Dos 6 casos de carcinoma pavimento celular, 3 confirmaram o mesmo diagnóstico no exame histológico e 3 casos foram confirmados como CIN2/3. O único caso diagnosticado em citologia como adenocarcinoma foi classificado como CIN2/3 em exame histológico.

Assim, verificou-se um total de 51 casos normais, 47 casos com CIN2/3, 28 casos com CIN1, 4 casos com carcinoma pavimento celular, 2 casos com carcinoma *in situ*, 1 caso de adenocarcinoma e ainda 5 resultados não emitidos.

Tabela 8 - Resultados do exame histológico em função do diagnóstico citológico (Hospital de Évora)

	Biópsia normal		CIN1		CIN2/3		Carcinoma in Situ		Carcinoma pavimento celular		Adenocarcinoma		Resultado não emitido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	6	27,3	8	36,4	5	22,7	1	4,5	0	0,0	0	0,0	2	9,1	22	100
ASC-H	3	21,4	1	7,1	8	57,1	0	0,0	1	7,1	0	0,0	1	7,1	14	100
AGC	1	25,0	1	25,0	2	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	100
LSIL	35	67,3	15	28,8	1	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,9	52	100
HSIL	6	15,4	3	7,7	27	69,2	1	2,6	0	0,0	1	2,6	1	2,6	39	100
Carcinoma pavimento celular	0	0,0	0	0,0	3	50,0	0	0,0	3	50,0	0	0,0	0	0,0	6	100
Adenocarcinoma	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100
Total	51	37,0	28	20,3	47	34,1	2	1,4	4	2,9	1	0,7	5	3,6	138	100

Hospital do Litoral Alentejano

No Hospital do Litoral Alentejano realizaram-se apenas 7 colposcopias. Dos 2 casos diagnosticados em citologia com ASC-US, 1 apresentou resultado normal e outro apresentou diagnóstico de lesão de baixo grau.

Dos 2 casos com ASC-H, 1 foi classificado como lesão de baixo grau e o outro como lesão de alto grau.

Verificaram-se ainda 3 casos com diagnóstico citológico de LSIL, que se veio a confirmar também em colposcopia.

Para exame histológico transitaram 10 casos, sendo que 4 vinham diagnosticados com ASC-H, 4 com lesões de baixo grau e 2 com ASC-US. Contudo, os resultados histológicos não foram emitidos.

Como síntese, há que destacar apenas que algumas comparações entre os resultados citológicos por um lado, e os resultados das colposcopias e exames histológicos, por outro e que evidenciam algumas tendências:

- Casos diagnosticados como ASC-US em citologia tendem a ser diagnosticados em colposcopia como lesão de baixo grau.
- Casos de LSIL e HSIL, diagnosticados em citologia, confirmam o mesmo diagnóstico em colposcopia (lesão de baixo grau e lesão de alto grau, respetivamente).
- Casos classificados como ASC-US em citologia tendem a ser diagnosticados como CIN1 ou resultado normal em exame histológico.
- Casos diagnosticados com ASC-H em citologia quase sempre são diagnosticados como CIN2/3 em exame histológico.
- Casos diagnosticados em citologia como LSIL, tendem a ser classificados como CIN1 ou resultado normal, em exame histológico.
- Casos diagnosticados como HSIL em citologia tendem a ser classificados como CIN2/3 em exame histológico.
- No global, observou-se maior proporção de casos de citologias anormais que obtiveram depois diagnóstico normal em exame histológico, comparativamente aos resultados de colposcopia. Esta situação pode ser justificada por:
 - Ausência de representatividade da lesão durante a colheita da biópsia;
 - Possibilidade da regressão da lesão (tendo em conta o tempo entre o diagnóstico citológico e a convocatória da mulher para consulta de patologia cervical)

3.2. Análise dos resultados do rastreio (t0)

3.2.1. Caracterização demográfica e clínica

Considerando que a construção da base de dados e consequente análise se circunscreveu ao t0 do rastreio, aferiu-se um total de 74734 citologias realizadas a diferentes pacientes, entre Dezembro de 2007 e Dezembro de 2012, nas quatro sub-regiões alentejanas já mencionadas.

Observa-se que uma parte significativa das mulheres rastreadas é oriunda da sub-região do Alentejo Central (33.7%), seguindo-se as sub-regiões do Alto Alentejo (26.5%), Baixo Alentejo (25.9%) e Alentejo Litoral (13.9%).

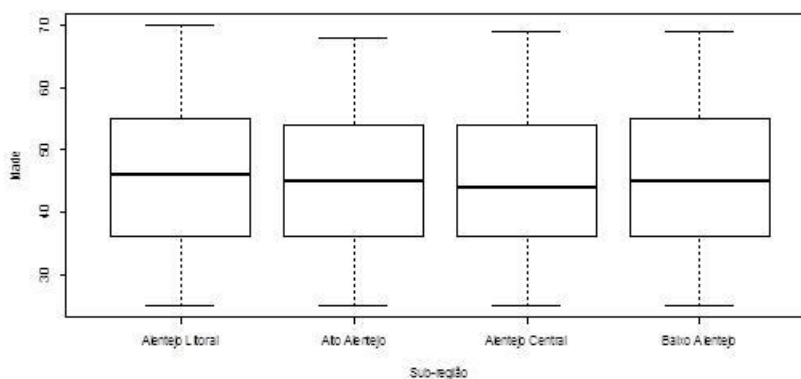
A idade média das mulheres rastreadas ronda os 45 anos (desvio-padrão=11.1 anos), com um intervalo etário situado entre os 25 e os 70 anos¹⁴. É notório um perfil de mulher em idade ativa associado às participantes no rastreio, considerando que 75% dos casos têm até 54 anos, ainda que apenas 10% tenham entre 25 e 30 anos. Identifica-se uma menor concentração de casos em idades extremas, constatando-se também que esta é uma variável assimétrica e platicúrtica¹⁵ e que existe um afastamento à normalidade, aferido pelo teste Kolmogorov-Smirnov (KS=0.071, p<0.01).

A estrutura etária das mulheres rastreadas indicia semelhanças nas quatro sub-regiões alentejanas (gráfico 9).

¹⁴ O total apresentado não inclui os casos de mulheres com idades inferiores a 25 anos. Estes casos excluídos foram analisados em função das sub-regiões, no sentido de identificar a existência de algum padrão. Contudo, verificou-se uma divisão semelhante. Há que considerar também que apesar do limite etário do rastreio situar-se nos 65 anos, os casos de mulheres com idades superiores não foram excluídos, uma vez que é possível que a convocatória tenha ocorrido dentro desse intervalo e o exame ter sido feito numa fase posterior.

¹⁵ A 5% de significância rejeita-se a simetria (9.7>1.96) e o achatamento mesocúrtico (-62<-1.96). Estes valores resultam da divisão dos coeficientes de simetria e achatamento pelo respetivo erro padrão.

Gráfico 9 - Idades em função da sub-região



Dada a relevância destas duas variáveis no seguimento da análise, optou-se por avaliar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as sub-regiões. Foram avaliados os pressupostos para aplicação da análise de variância a um fator; a homocedasticidade, através do teste de Levene e a normalidade dos resíduos estandardizados, através do teste de Shapiro Wilk, incluindo-se também os testes formais para avaliar a simetria e o achatamento. Verificou-se que não estavam reunidas as condições para a aplicação dos testes paramétricos ($p < 0.01$ para ambos os testes), optando-se assim pela alternativa não paramétrica.

Como já mencionado anteriormente no capítulo metodológico, para essa análise foi utilizado o teste Kruskal-Wallis. Para um nível de significância estatística de 5%, rejeita-se a hipótese de igualdade de idades medianas pelo menos entre duas das regiões ($KW=49.535$, $gl=3$, $p < 0.01$). Para verificar quais as regiões que diferem entre si aplicou-se o teste Mann-Whitney-U com a correção de Bonferroni. Concluiu-se que apenas as idades medianas do Alto Alentejo e Alentejo Central não diferem significativamente ($p=0.32$).

Segue-se uma análise à situação clínica das participantes no rastreio, incluindo também os indicadores referentes à utilização de método contraceptivo.

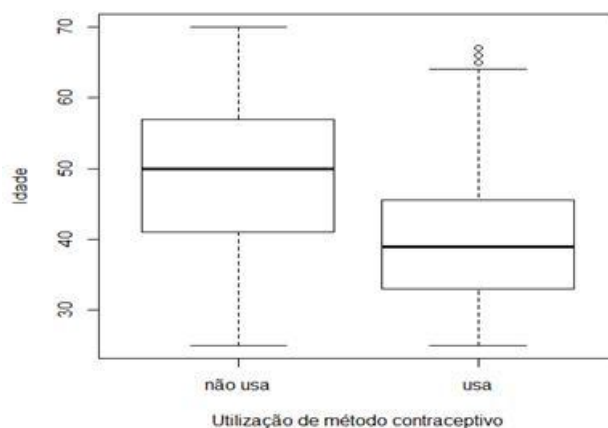
Do total de casos analisados (74734 casos), apenas se obteve informação relativa à situação clínica para 33575 casos (o equivalente a menos de metade do total de casos: cerca de 45%). Destes, verifica-se que 36.4% se encontra em situação de menopausa sem terapêutica hormonal de substituição (THS) e 1.9% em menopausa com THS. A terapêutica hormonal é administrada a 10% dos casos (supõe-se que estes casos se refiram a situações de não menopausa). Os casos de pós-parto e gravidez constituem

apenas uma pequena parte do total das mulheres rastreadas com informação disponível (2.1% e 0.3%, respetivamente). Todavia, há que salientar que 49.3% dessas mulheres se encontra numa outra situação clínica, que não aquelas enumeradas anteriormente¹⁶.

Os dados referentes à utilização de método contraceptivo foram agrupados numa variável dicotómica, de forma a avaliar diferenças entre quem utiliza algum método contraceptivo e quem não utiliza nenhum.

Obteve-se informação para 35714 casos (47.8% do total), dos quais se verificou que a grande maioria (72.5%) utiliza método contraceptivo. Verificou-se que a idade mediana das mulheres que utilizam método contraceptivo é consideravelmente inferior: aproximadamente 10 anos de diferença (gráfico 10). O teste de Mann-Whitney confirma a existência de diferenças significativas entre as idades medianas ($p < 0.01$).

Gráfico 10 - Idade em função da utilização ou não de método contraceptivo



No sentido de apurar a existência de associação entre a idade e a utilização ou não de método contraceptivo, as idades foram condensadas em escalões etários (“Menos de 30 anos”, “30 a menos de 35 anos”, “35 a menos de 40 anos”, “40 a menos de 45 anos”, “45 a menos de 50 anos”, “50 a menos de 55 anos”, “55 a menos de 60 anos”, “60 anos ou mais”) e foi aplicado o teste de qui-quadrado de independência. Há

¹⁶ A informação relativa a esta variável apresentou algumas inconsistências, nomeadamente a falta de referência acerca de outras situações clínicas possíveis (categoria esta que constitui quase metade dos casos válidos) e a categoria referente à terapêutica hormonal, que apesar de pressupormos que sejam referentes a situações de não menopausa, não foi possível confirmar. Por estes motivos, e pelo facto de termos mais de metade de valores em falta, foi feita apenas uma análise sumária a esta variável e não será utilizada em outras análises.

evidências de associação significativa entre o uso ou não de método contraceptivo e os escalões etários considerados anteriormente ($X^2=6984.32$, $gl=7$, $p<0.01$). Os escalões etários mais baixos, entre 30 e menos 40 anos estão mais associados à utilização de método contraceptivo (resíduos=2.71 e 2.88, respetivamente para o escalão “30 a menos de 35 anos” e “35 a menos de 40 anos”), sendo que os escalões etários mais elevados, sobretudo os escalões referentes a 55 anos ou mais, estão mais associados à não utilização de método contraceptivo (resíduos=4.52; 5.16). Uma mulher rastreada até aos 45 anos tem uma possibilidade aproximadamente 5 vezes maior de usar um método contraceptivo, comparativamente a uma mulher mais velha (OR=5.10; OR IC_{95%} [4.86; 5.38]).

A utilização de método contraceptivo é frequente nas mulheres oriundas das quatro sub-regiões alentejanas (mais de 70% das mulheres rastreadas utilizam - tabela 9). Ainda assim, identificou-se uma associação significativa entre estas duas variáveis ($X^2=104.37$, $gl=3$, $p<0.01$): as mulheres do Alentejo Litoral apresentam uma associação mais forte com a utilização de método contraceptivo (resíduos=8.29), enquanto que as mulheres rastreadas do Alto Alentejo estão mais associadas com a não utilização de método contraceptivo (resíduos=5.37).

Tabela 9 - Uso de método contraceptivo em função da sub-região

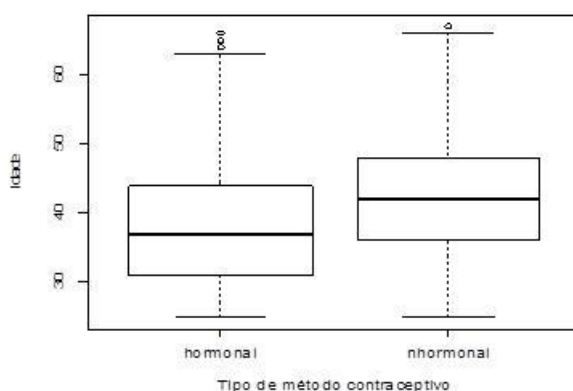
Método contraceptivo	Alentejo Litoral		Alto Alentejo		Alentejo Central		Baixo Alentejo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Não usa	1133	22.7	3175	29.5	2969	26.3	2554	29.5
Usa	3865	77.3	7603	70.5	8311	73.7	6104	70.5
Total	4998	100	10778	100	11280	100	8658	100

Centrando a análise somente nos casos em que é utilizado método contraceptivo (25883 casos no total), verificou-se que o método mais utilizado é a estro-progesterona (58.2%), seguindo-se o método de barreira (10.8%) e laqueação (10%). A utilização do DIU é referida por 8% das mulheres, 4.4% utiliza a progesterona, 3.3% coito interrompido, 3.1% o preservativo e 0.2% optaram pela laqueação de trompas bilateral (LTB).

Para efeitos das análises seguintes optou-se por categorizar os métodos contraceptivos referidos anteriormente, em função de ser um método hormonal ou não

hormonal. Esta categorização justifica-se em termos estatísticos pela parcimónia de análise, mas também pela existência de fundamentos teóricos que sugerem a existência de diferenças entre estas duas categorizações (Medeiros *et al.*, 2005; Duarte-Franco *et al.*, 2001). Salienta-se que o método hormonal está associado a idades mais baixas (a media é inferior a 40 anos) comparativamente ao método não hormonal (a idade mediana é superior a 40 anos) - gráfico 11. Concluiu-se que existem diferenças significativas entre as idades medianas, face ao tipo de método contraceptivo usado ($p < 0.01$).

Gráfico 11 - Idade em função do tipo de método contraceptivo utilizado



Há evidencia de dependência entre estas duas variáveis ($X^2=1457.81$, $gl=7$, $p < 0.01$). A associação com a utilização de um método hormonal é visivelmente mais forte para as categorias etárias mais baixas (“menos de 30”, “30 a menos de 35 anos”) e os métodos não hormonais estão sobretudo associados às faixas etárias entre os 40 a menos de 55 anos. A possibilidade de uma mulher com idade até 45 anos utilizar um método contraceptivo hormonal é aproximadamente duas vezes maior, comparativamente a uma mulher mais velha ($OR=2.11$, $IC\ OR_{95\%} [1.99; 2.23]$).

Temos vindo a perceber que existem variações em função da sub-região. Por este motivo considerou-se importante também perceber se a relação que se estabeleceu entre idade e utilização de método contraceptivo era ou não variável em função da sub-região, dado que entre outras questões, são sub-regiões culturalmente demarcadas.

A aplicação do teste de Cochran-Mantel-Hanzel, evidenciou a existência de uma relação condicionada à sub-região ($MH=4455.96$, $gl=1$, $p < 0.01$), ou seja, a utilização do método contraceptivo depende da idade. Por esse motivo, a homogeneidade entre os

estratos foi testada através do teste de Breslow-Day, do qual se concluiu que existe evidência de heterogeneidade entre as sub-regiões (BD=52.52, gl=3, $p<0.01$).

Os resultados obtidos para cada sub-região foram sintetizados na tabela seguinte (tabela 10), a partir do qual se destaca que uma mulher rastreada com 45 anos ou menos, pertencente à sub-região do Baixo Alentejo, tem 6 vezes e meia mais possibilidade de utilizar método contraceptivo, comparativamente a uma mulher rastreada, pertencente à mesma sub-região, mas com mais de 45 anos. Esta possibilidade é menor para as restantes sub-regiões, ainda que não se evidenciem diferenças significativas entre as sub-regiões do Alto Alentejo e do Alentejo Central.

Tabela 10 - OR entre idade e uso de método contraceptivo, em função da sub-região

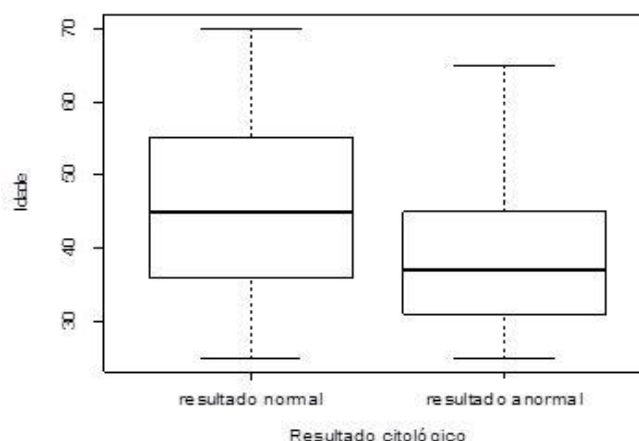
Sub-região	OR	IC OR _{95%}
Alentejo Litoral	3.47	[3.02; 3.98]
Alto Alentejo	4.88	[4.64; 5.32]
Alentejo Central	5.32	[4.85; 5.82]
Baixo Alentejo	6.49	[5.85; 7.19]

3.2.2. Resultados citológicos e teste ao HPV

Para a avaliação dos resultados citológicos optou-se primeiramente por categorizar a variável referente ao diagnóstico citológico, mediante a presença ou ausência de anormalidades nos resultados¹⁷. Verificou-se que do total de 74734 resultados, apenas 1,5% apresenta diagnóstico anormal (correspondente a 1112 casos). A presença ou ausência de anormalidades citológicas tende a variar com a idade (gráfico 12): a idade mediana das mulheres com resultados anormais (aproximadamente 37 anos) é inferior à idade mediana das mulheres com resultados normais (aproximadamente 45 anos). Comprovou-se que de facto as idades medianas diferem significativamente ($p<0.01$).

¹⁷ Diagnósticos referentes a anormalidades: ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL, HSIL, Adenocarcinoma e Carcinoma Pavimento Celular.

Gráfico 12 - Resultado citológico em função da idade



Concluiu-se também que o escalão etário tem influência sobre o resultado citológico ($X^2=386.46$, $gl=7$, $p<0.01$). A associação com resultados anormais é visível, sobretudo para as categorias mais baixas (“Menos de 30 anos”: resíduos=9.79; “30 a menos de 35 anos”: resíduos=9.98). Por sua vez, a partir dos 50 anos observam-se resultados anormais significativamente associados a estes escalões etários, em particular com o escalão acima dos 60 anos (resíduos=9.62).

A partir desta análise, constatou-se que a possibilidade de uma mulher, até 45 anos, ter um resultado anormal é aproximadamente 3 vezes maior face a uma mulher com mais de 45 anos (OR=3.14; IC OR 95% [2.73; 3.59]).

Avaliou-se também a possibilidade de variações nos resultados citológicos estarem, de algum modo, associados à sub-região (tabela 11). O teste de qui-quadrado rejeita a hipótese de independência de variáveis a 5% de significância ($X^2= 9.805$, $gl=3$, $p=0.02$). Contudo, verifica-se que essa associação é maior para as zonas do Alentejo Litoral, mais associada a resultados citológicos anormais (resíduos=2.64) e para a zona do Alto Alentejo, mais associada a resultados citológicos normais (resíduos=2.23).

Tabela 11 - Resultados citológicos em função da sub-região

Resultado citológico	Sub-região							
	Alentejo Litoral		Alto Alentejo		Alentejo Central		Baixo Alentejo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Resultado normal	10275	98.2	19538	98.7	24780	98.5	19029	98.5
Resultado anormal	186	1.8	262	1.3	371	1.5	293	1.5
Total	10461	100	19800	100	25151	100	193	100

A proporção de mulheres que apresenta resultado anormal no exame citológico e utilizam método contraceptivo é ligeiramente superior às mulheres que também usam método contraceptivo, mas que obtiveram resultado normal (tabela 12). Para uma mulher que não usa método contraceptivo, a possibilidade de obter um resultado citológico normal é cerca de uma vez e meia maior, comparativamente a uma mulher que usa método contraceptivo (OR=1.57; OR IC95% [1.28; 1.93])

Tabela 12 - Resultado citológico em função da utilização ou não de método contraceptivo

Uso de método contraceptivo	Resultado citológico			
	Resultado normal		Resultado anormal	
	n	%	n	%
Não usa	9719	27.7	112	19.6
Usa	25423	72.3	460	80.4
Total	35142	100	572	100

Estaríamos aqui a presumir que o uso de método de contraceptivo é um fator de risco face a resultados normais. Por esse motivo, esta relação foi analisada em função da idade, uma vez que se pressupõe a existência de interação entre estas variáveis. Para esta avaliação recorreu-se aos modelos log-lineares para tabelas de contingência.

Uma vez que trabalhamos com três variáveis, existem oito modelos possíveis (tabela 13). Concluiu-se que o modelo com melhor ajustamento é o modelo (RI, IM). Ainda assim, confirmou-se via teste de razão de verosimilhanças (TRV) através da comparação sucessiva de modelos encaixados.

Tabela 13- Medidas de bondade do ajustamento para os possíveis modelos

Modelos	gl	G2	pG2	X2	pX2
(R,I,M)	4	4523,809	0,000	4575,855	0,000
(R,IM)	3	118,426	0,000	105,450	0,000
(I,RM)	3	4504,097	0,000	4530,966	0,000
(M,RI)	3	4408,552	0,000	4449,702	0,000
(RI,RM)	2	4388,840	0,000	4424,882	0,000
(RI,IM)	2	3,169	0,205	3,134	0,209
(RM,IM)	2	98,714	0,000	95,538	0,000
(RI,RM,IM)	1	2,518	0,113	2,520	0,112

I - Idade

R - Resultado citológico (normal/anormal)

M -Método contraceutivo

Sumariamente foram seguidos os seguintes passos para comparação de modelos via TRV:

1º: comparar o modelo de efeitos principais com os de uma interação. Os que diferem do modelo de efeitos principais ($p < 0.05$) passaram à próxima comparação.

2º: comparar os modelos de uma interação (os que diferem do modelo de efeitos principais) com os modelos de duas interações.

3º: comparar os modelos de duas interações (os que diferem dos modelos de uma interação) com o modelo de três interações.

Concluiu-se que de facto o modelo [Resultado citológico*idade + uso método contraceutivo*idade] é o modelo com melhor ajustamento e que não difere do modelo de três interações (Residuals deviance=3; gl=1; Deviance=0.65; $p = 0.41$). Este é um modelo de independência condicional, em que Resultado citológico e Método contraceutivo são condicionalmente independentes, dado a Idade. Ao consideramos esta relação em tabela entre método contraceutivo e resultado citológico (como foi feito anteriormente), onde obtivemos uma relação estatisticamente significativa devido à dependência mutua entre resultado citológico e método contraceutivo.

Em função deste modelo obtiveram-se as estimativas, das quais se destacam algumas considerações:

- Para uma mulher com mais de 45 anos, a possibilidade de ter um resultado citológico normal é 130 vezes maior face a um resultado citológico anormal.

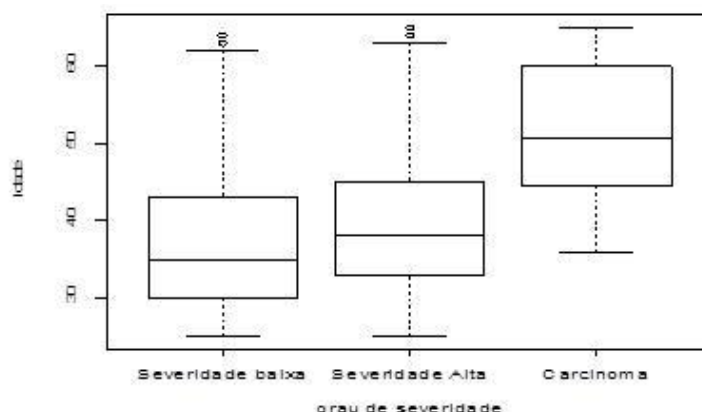
- Para uma mulher até 45 anos, a possibilidade de ter um resultado citológico normal é 45 vezes maior, face a um resultado citológico anormal.
- Para uma mulher com 45 anos ou menos, a possibilidade de usar um método contraceptivo é 5,71 vezes maior do que uma mulher na mesma faixa etária que não use qualquer método.

Segue-se a análise dos diagnósticos citológicos anormais. Do total de 1112 casos registados, verifica-se que a maior parcela foi diagnosticada com ASC-US (37.2%) e LSIL (35%). Segue-se a frequência de casos com HSIL (15.7%), ASC-H (7.2%), AGC (2.7%), Carcinoma pavimento celular (1.7%) e Adenocarcinoma (0.4%). Optou-se pela agregação destes diagnósticos em função do risco de desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas e carcinoma (ver secção 3.2.), ainda que pontualmente se analisem os resultados isoladamente. Assim, obtém-se as seguintes categorizações e respetivas proporções: Baixo grau (37.2% - equivale ao diagnóstico ASC-US); Alto grau (60.6% - equivale aos diagnósticos AGC, ASC-H, LSIL e HSIL); Carcinoma (2.2% - equivale aos diagnósticos de adenocarcinoma e carcinoma pavimento celular).

As idades medianas variam de forma crescente em função do grau de severidade da lesão (gráfico 13). Comparando as idades, verificamos que existem diferenças significativas ($p < 0.01$) e que todos diferem entre si ($p < 0.01$).

Existe evidência de associação entre as variáveis referente ao escalão etário e grau de severidade ($X^2 = 88.681$, $gl = 14$, $p < 0.01$). O escalão “menos de 30 anos” é aquele que mais associado está a severidade de baixo grau (resíduos=4.81). Por outro lado, as lesões de severidade alta estão mais associadas com as faixas etárias dos 35 anos até menos de 50 anos, sobretudo a faixa dos 35 a menos de 40 anos (resíduos=2.13). O carcinoma relaciona-se claramente com a faixa etária mais elevada, “60 anos ou mais” (resíduos=5.51).

Gráfico13 - Idade para diferentes graus de severidade da lesão



Independentemente da sub-região, os diagnósticos relativos a lesões de alto grau são os mais prevalentes (tabela 14). Significa, portanto, que não existe qualquer associação significativa entre as variáveis ($X^2=3.546$, $gl=6$, $p=0,74$).

Tabela 14 - Diagnóstico citológico em função da sub-região

Diagnóstico citológico	Sub-região							
	Alentejo Litoral		Alto Alentejo		Alentejo Central		Baixo Alentejo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Baixa severidade	68	36.6	91	34.7	144	38.8	111	37.9
Alta severidade	116	62.4	163	62.2	218	58.8	177	60.4
Carcinoma	2	1.1	8	3.1	9	2.4	5	1.7
Total	186	100	262	100	371	100	293	100

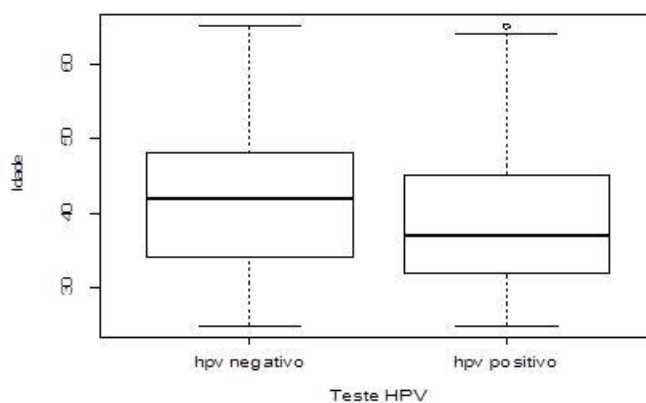
De sublinhar ainda que a utilização ou não de método contraceptivo não parece ter influência significativa, por si só, face ao diagnóstico citológico ($X^2=1.667$, $gl=2$, $p=0.44$). Isto é, independentemente da utilização ou não de método contraceptivo, os diagnósticos de alta severidade são os mais prevalentes.

Avaliando apenas os casos em que é utilizado método contraceptivo, verificamos que existe uma associação marginal (a 10%) entre o tipo de método usado (hormonal ou não) e os diferentes diagnósticos anormais ($X^2=11.583$, $gl=6$, $p=0.07$). Esta associação é visível apenas entre a utilização de um método hormonal e o diagnóstico de LSIL (resíduos=3.2). As restantes categorias não mostraram associação significativa. A

mesma análise comparando com o grau de severidade, revela a inexistência de associação entre as variáveis ($X^2=2.704$, $gl=2$, $p=0.26$).

No total foram realizados 879 testes ao HPV, incidindo sobretudo nos casos que apresentaram alterações no exame citológico. A presença da infeção por HPV foi detetada numa parcela significativa do total de testes realizados (88.9%). A idade mediana das mulheres com HPV+ (gráfico 14) é menor (aproximadamente 35 anos), comparativamente às mulheres com HPV- (aproximadamente 42 anos), confirmando-se igualmente que esta é uma diferença estatisticamente significativa ($p<0.01$).

Gráfico 14 - Resultado do teste ao HPV, em função da idade



Observa-se uma associação significativa entre os escalões etários e a presença/ausência de infeção por HPV ($X^2=15.226$, $gl=7$, $p=0.03$). Há que sublinhar, no entanto, que a única categoria com associação significativa ocorre entre o escalão de 45 a menos de 50 anos e a ausência de infeção por HPV (resíduos=2.50). De referir ainda que a possibilidade de uma mulher até 45 anos e que tenha feito teste ao HPV, apresentar resultado positivo ao teste de HPV é quase duas vezes maior, comparativamente a uma mulher com mais de 45 anos (OR=1.82; IC OR_{95%}= [1.17; 2.81]).

Relativamente à prevalência de infeção por HPV em função da sub-região das mulheres rastreadas (tabela 15), identifica-se uma tendência semelhante nas quatro zonas. Contudo, observa-se uma maior prevalência de casos positivos no Alentejo Litoral (93.2%), estando os casos de Alto Alentejo, Alentejo Central e Baixo Alentejo ligeiramente abaixo dos 90%. A sub-região não tem influência significativa face às

diferenças de prevalência de casos positivos e negativos de HPV ($X^2=3.057$, $gl=3$, $p=0,38$).

Tabela 15 - Resultado do teste ao HPV, em função da sub-região

Resultado ao teste de HPV	Alentejo Litoral		Alto Alentejo		Alentejo Central		Baixo Alentejo	
	N	%	n	%	n	%	n	%
HPV negativo	9	6.8	24	11.4	37	12.3	28	11.9
HPV positivo	123	93.2	187	88.6	263	87.7	208	88.1
Total	132	100	211	100	300	100	236	100

A relação entre o resultado do teste de HPV e a utilização de método contraceptivo ($X^2_{\text{Fischer}}=1.347$, $gl=1$, $p=0.16$) e o tipo de método contraceptivo utilizado ($X^2_{\text{Fischer}}=0.565$, $df=1$, $p=0.28$) não evidenciou associação significativa.

Apenas 7 casos submetidos a teste de HPV apresentavam resultado citológico normal. Ainda assim, foi detetada a infeção por HPV em 2 desses casos. Apesar de não ser possível estabelecer relação entre HPV e o resultado citológico, pelo motivo atrás referido, destaca-se que do total de casos que apresentaram citologia anormal, a clara maioria revelou presença de HPV (89.3%), o que indicia a possível existência de uma associação entre a presença de HPV e a identificação de anomalias no exame citológico.

Considerando apenas os diagnósticos citológicos anormais, verifica-se que há uma clara prevalência de infeção por HPV em casos de diagnóstico com HSIL (96.3%), ASC-H (94.9%) e LSIL (92.5%) - tabela 16. Nos restantes diagnósticos foi detetada a presença de infeção por HPV em 84.8% dos casos de ASC-US e 78.9% com AGC. Em 11 dos 12 casos de carcinoma pavimento celular foi detetada a infeção e o único caso de adenocarcinoma foi também confirmado como HPV+. Confirma-se a existência de associação entre o resultado do teste ao HPV e o tipo de diagnóstico citológico ($X^2=22.284$, $gl=6$, $p<0.01$). Associado significativamente à presença HPV+ está o diagnóstico de HSIL (resíduos= 2.83).

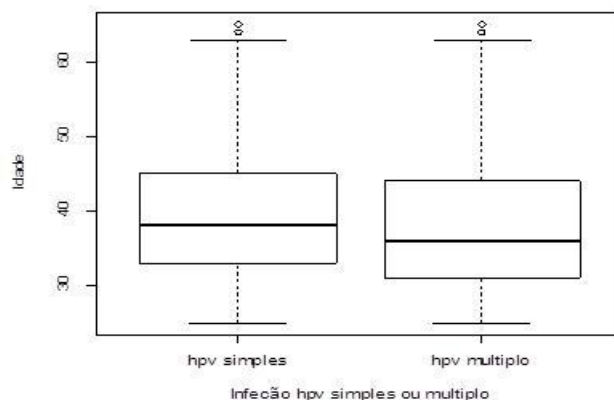
Tabela 16 - Resultado do teste ao HPV, em função do diagnóstico citológico (resultado anormal)

Teste HPV	Diagnóstico citológico													
	ASC-US		ASC-H		AGC		LSIL		HSIL		Adenocarcinoma		Carcinoma pavimento celular	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HPV (-)	62	15.2	3	5.1	4	21.1	18	7.5	5	3.7	0	0	1	8.3
HPV (+)	346	84.8	56	94.9	15	78.9	221	92.5	129	96.3	1	100	11	91.7
Total	408	100	59	100	19	100	239	100	134	100	1	100	12	100

Do total de casos identificados com infeção positiva (781), verifica-se que a maioria (56.1%) apresenta infeção simples. De sublinhar também que 6 casos apenas apresentavam a indicação de HPV+, sem referência ao genótipo associado e como tal não foi possível determinar o(s) tipo(s) de infeção/risco de genótipo HPV.

A mediana de idades das mulheres com infeção simples e infeção múltipla evidencia diferenças (gráfico 15); verifica-se que a idade mediana das mulheres com infeção múltipla é ligeiramente inferior em relação às mulheres com infeção simples. Essa diferença nos valores medianos das idades foi confirmada estatisticamente ($p < 0.01$), sendo que a idade mediana para mulheres com HPV simples é de 38 anos e as mulheres com HPV múltiplo é de 36 anos. Verifica-se que o escalão etário está associado ao tipo de infeção ($X^2 = 14.279$, $gl = 7$, $p = 0.05$). Destaca-se que a infeção múltipla está mais associado ao escalão etário inferior a 30 anos (resíduos=2.59).

Gráfico 15 - Idade em função do tipo de infeção por HPV



Através da tabela seguinte (tabela 17) constata-se que, independentemente da sub-região, a infeção simples é mais prevalente, com uma percentagem acima dos 50% em todas as regiões. A sub-região não é, portanto, um fator com influência significativa no tipo de infeção por HPV ($X^2=1.170$, $gl=3$, $p=0.76$).

Tabela17 - Tipo de infeção em função da sub-região

Tipo de infeção	Sub-região							
	Alentejo Litoral		Alto Alentejo		Alentejo Central		Baixo Alentejo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
HPV simples	71	57.7	105	57.4	140	53.4	119	57.5
HPV múltiplo	52	42.3	78	42.6	122	46.6	88	42.5
Total	123	100	183	100	262	100	207	100

De sublinhar ainda que as variáveis referentes ao uso de método contraceptivo ($X^2=0.038$, $gl=1$, $p=0.89$) e ao tipo de método contraceptivo ($X^2=0.625$, $gl=1$, $p=0.49$) não têm qualquer influência perante as diferenças observadas no tipo de infeção por HPV.

Avaliando também o tipo de infeção, em função do grau de severidade de lesão, observa-se uma associação marginalmente significativa ($X^2=5.1204$, $gl=2$, $p=0.08$). Contudo, se analisarmos em função de cada um dos diagnósticos citológicos, observa-se que a presença de infeção simples apresenta maior conotação com o diagnóstico de AGC, ASC-H e HSIL, com uma frequência superior a 60% (tabela 18). Confirma-se a existência de associação significativa entre o tipo de infeção e o diagnóstico citológico ($X^2=19.737$, $gl=6$, $p<0,01$). As categorias que mais contribuem para esta associação são os diagnósticos de ASC-H e HSIL associados à infeção simples (resíduos=2.01; 2.71 respetivamente) e o diagnóstico de ASC-US associado à infeção múltipla (resíduo=2.21).

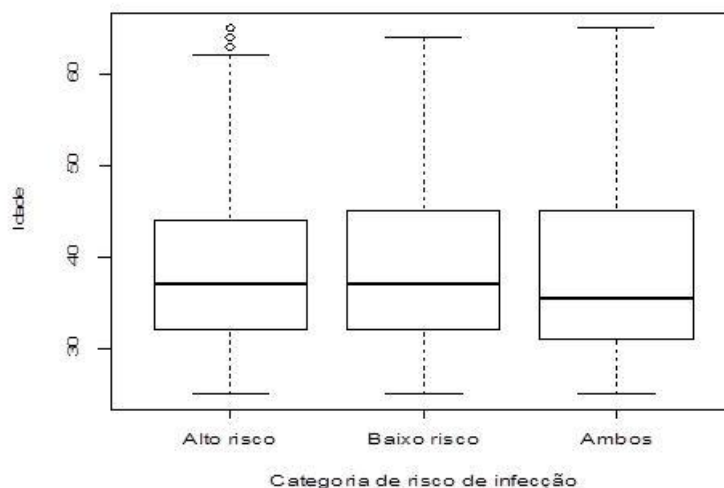
Tabela 18 - Tipo de infeção por HPV, em função do diagnóstico citológico (resultado citológico anormal)

Teste HPV	Diagnóstico citológico												Carcinoma pavimento celular	
	ASC-US		ASC-H		AGC		LSIL		HSIL		Adenocarcinoma			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HPV simples	178	51.7	38	69.1	12	80	113	51.6	85	66.4	0	0	8	72.7
HPV múltiplo	166	48.3	17	30.9	3	20	106	48.4	43	33.6	1	100	3	27.3
Total	344	100	55	100	15	100	219	100	128	100	1	100	11	100

Relativamente à tipologia do risco associado à infeção por HPV, é notória a prevalência de genótipos de alto risco (em 75% dos casos de HPV foram identificados genótipos somente de alto risco), seguindo-se a frequência de casos com ambos os tipos de risco (18.6%) e apenas em 6.5% dos casos se verificou apenas presença de HPV de baixo risco. Ou seja, em 93.5% dos casos é certo encontrarmos genótipos associados a alto risco.

As idades medianas face ao tipo de risco da infeção (gráfico 16) não diferem significativamente ($p=0.32$). A associação entre os escalões etários e o tipo de risco de infeção não apresenta significância estatística ($X^2=20.505$, $gl=14$, $p=0.12$).

Gráfico 16 - Idade em função do tipo de risco do HPV



A prevalência do risco associado aos genótipos do HPV segue uma tendência semelhante àquela constatada anteriormente, independentemente da sub-região ($X^2=1.411$, $gl=6$, $p=0.97$), da utilização de método contraceptivo ($X^2=1.215$, $gl=2$, $p=0.54$) ou tipo de método contraceptivo usado ($X^2=1.674$, $gl=2$, $p=0.43$).

Na globalidade, os genótipos de alto risco são mais frequentes em casos de ASC-H, Carcinoma pavimento celular e HSIL (tabela 19). Uma vez que os pressupostos de aplicação do teste de qui-quadrado não são cumpridos, não é possível estabelecer a confirmação de associação entre as duas variáveis. Contudo, através da análise dos resíduos, identifica-se uma forte associação do tipo alto risco com os diagnósticos de ASC-H e HSIL (resíduos=3.47; 3.79 respetivamente).

Tabela 19 - Tipo de risco do HPV, em função do diagnóstico citológico (resultados citológicos anormais)

Teste HPV	Diagnóstico citológico													
	ASC-US		ASC-H		AGC		LSIL		HSIL		Adenocarcinoma		Carcinoma pavimento celular	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
HPV Alto risco	245	71.2	52	94.5	15	100	144	65.8	113	88.3	1	100	10	90.9
HPV Baixo Risco	25	7.3	0	0	0	0	22	10	3	6	0	0	0	0
Ambos	74	21.5	3	5.5	0	0	53	24.2	12	9.4	0	0	1	9.1
Total	344	100	55	100	15	100	219	100	128	100	1	100	11	100

Em relação aos genótipos mais frequentes, e considerando que cada caso poderá ter vários tipos associados, verifica-se que o tipo 16 (alto risco) destaca-se dos restantes, seguindo-se os genótipos 31 (alto risco), 66 (alto risco) e 51 (alto risco) - tabela 20.

Tabela 20 - Frequência dos genótipos, mediante o risco

Alto risco	n	%
16	240	17,8
18	45	3,3
26	12	0,9
31	119	8,8
33	69	5,1
35	33	2,4
39	26	1,9
45	15	1,1
51	82	6,1
52	50	3,7
53	80	5,9
56	47	3,5
58	67	5,0
59	27	2,0
66	83	6,2
68	32	2,4
70	33	2,4
73	18	1,3
82	24	1,8
85	2	0,1
 		
Baixo Risco	n	%
6	19	1,4
11	8	0,6
40	12	0,9
42	40	3,0
44	13	1,0
54	16	1,2
61	39	2,9
62	18	1,3
71	7	0,5
72	6	0,4
81	26	1,9
83	12	0,9
84	26	1,9
89	2	0,1
Total	1348	100,0

4. Considerações finais

Finalizamos o relatório com uma síntese de todos os momentos da investigação, partindo dos quatro objetivos centrais que o orientaram, até aos principais resultados obtidos e à sua discussão.

- Objetivo 1 - Monitorizar os parâmetros relativos ao planeamento do rastreio e os resultados clínicos gerais, referentes à primeira volta do rastreio

Os resultados referentes ao processo de seleção e participação no rastreio foram analisados. Do total de mulheres elegíveis para rastreio (124882) verificou-se que 42% foi convocada e, aproximadamente 39% da população elegível foi rastreada. Teoricamente foram rastreadas 92% do total das mulheres convocadas. Contudo, não podemos afirmar que a adesão ao rastreio corresponda exclusivamente a mulheres cuja convocatória foi realizada através de carta, pois há que considerar também os possíveis casos de rastreio oportunista, sobre os quais não temos qualquer registo diferenciado. Face ao total da população-alvo relativa a cada sub-região, o Baixo Alentejo foi a que apresentou maior proporção de mulheres selecionadas para rastreio, ainda que no Alentejo Norte se tenha registado a maior proporção de exames de rastreio.

Considerando ainda este objetivo inicial, foram também analisados os dados relativos aos exames citológicos (primeiro e segundo exame da primeira volta do rastreio). Na primeira volta do rastreio foram realizadas 78100 citologias; 48505 exames numa primeira fase e 29595 exames numa segunda fase. A proporção total de citologias realizada em cada sub-região é equilibrada (exceto no caso do Alentejo Litoral); a proporção referente aos primeiros exames citológicos realizados em cada sub-região distribuiu-se da seguinte forma: Alentejo Central (37.2%); Baixo Alentejo (29.4%); Alentejo Norte (29.2%); Alentejo Litoral (4.2%). Quanto aos segundos exames observou-se a seguinte distribuição: Alentejo Central (36.2%); Alentejo Norte (32.5%); Baixo Alentejo (27.1%); Alentejo Litoral (4.2%). Ao compararmos a proporção referente aos primeiros exames com a proporção referente aos segundos, observou-se uma ligeira redução, no Alentejo Central e Baixo Alentejo. Em sentido oposto, no Alentejo Norte registou-se um aumento da proporção de segundos exames

comparativamente à proporção de primeiros exames. No Alentejo Litoral, a proporção de exames feitos (primeiros e segundos) foi equivalente. De referir ainda que na sub-região do Alentejo Litoral verificou-se uma proporção de citologias anormais ligeiramente superior, quer na primeira, quer na segunda citologia realizada.

Centrando a análise somente nos resultados anormais, verificou-se uma maior concentração na faixa etária mais baixa (30 aos 34 anos) e um decréscimo da proporção de citologias anormais com o aumento da idade. A prevalência de ASC-US, LSIL e HSIL é notória em idades mais baixas e tende a diminuir com o aumento da idade. De destacar ainda a prevalência de ASC-H observada em faixas etárias intermédias e casos de carcinoma pavimento celular e adenocarcinoma em faixas etárias mais elevadas.

A partir dos dados referentes à primeira volta do rastreio foi ainda possível avaliar os resultados do *follow-up* das mulheres que apresentaram diagnóstico citológico anormal. Para consulta de patologia cervical foram referenciados 603 casos, sendo que 538 foram convocados. No cômputo geral, a distribuição dos casos referenciados e convocados segue o mesmo padrão em relação a cada hospital: a maior proporção de casos referenciados para consulta de patologia cervical situa-se no Hospital do Espírito Santo E.P.E (Évora), seguindo-se a Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo (Hospital José Joaquim Fernandes – Beja), Unidade Local de Saúde do Norte Alentejo (Hospital José Maria Grande – Portalegre) e, por último, a Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano. Dos resultados das colposcopias e exames histológicos, realizados em consulta de patologia cervical, destacaram-se alguns padrões de possível associação com os resultados citológicos: casos diagnosticados como ASC-US em citologia tendem a ser diagnosticados em colposcopia como lesão de baixo grau e em exame histológico como CIN1 ou resultado normal; casos de LSIL e HSIL, diagnosticados em citologia, confirmam o mesmo diagnóstico em colposcopia. Em exame histológico, LSIL tende a ser diagnosticado como CIN1 ou resultado normal e HSIL como CIN2/3; casos diagnosticados com ASC-H em citologia quase sempre são diagnosticados como CIN2/3 em exame histológico. No geral, identificou-se maior proporção de casos de citologias anormais que obtiveram depois diagnóstico normal em exame histológico, comparativamente aos resultados de colposcopia.

- Objetivo 2 - Avaliar os resultados citológicos referentes a t0 do rastreio

O segundo objetivo geral incidiu na avaliação dos resultados citológicos referentes a t0, centrando-se na sua relação com outras variáveis de interesse. Destacaram-se as principais conclusões: do total de citologias realizadas em t0, apenas uma pequena parte (1.5%) apresentava diagnóstico anormal, sendo que os diagnósticos anormais estavam mais associados a mulheres com idades mais baixas. Contudo, consideramos também a associação do tipo de diagnóstico citológico anormal com a faixa etária. Estes diagnósticos foram agrupados em função do grau de severidade da lesão: ASC-US (baixa severidade); LSIL, HSIL, ASC-H e AGC (alta severidade); Adenocarcinoma e Carcinoma Pavimento Celular (Carcinoma). Verificou-se que os diagnósticos de alta severidade eram mais prevalentes (60.6%).

Um outro aspeto a reter é o facto de que o grau de severidade tende a aumentar à medida que a idade também aumenta. Estes resultados traduzem o longo período de desenvolvimento do CCU, muitas vezes associado à persistência da infeção por HPV; estima-se que o desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas ocorra entre os 5 a 20 anos após o início da infeção (SPG, 2014).

De destacar também a relação significativa identificada entre a utilização de método contraceptivo hormonal e o diagnóstico de LSIL; estudos demonstraram um maior risco de cancro ou lesões pré-cancerígenas em mulheres que usam contraceptivos orais contendo estrogénio sintético por tempos prolongados (Moreno V *et al.*, 2002).

- Objetivo 3 - Avaliar os resultados aos testes de deteção do Vírus do Papiloma Humano (HPV) referentes ao t0 do rastreio

O terceiro objetivo proposto visou a avaliação dos testes de HPV. No total foram realizados 879 testes, detetando-se a presença da infeção numa parcela significativa (88.9%). Observou-se que a idade é um fator importante face à presença ou ausência de infeção, dado que a possibilidade de uma mulher rastreada até 45 anos apresentar HPV+ é quase duas vezes maior, comparativamente a uma mulher com mais de 45 anos. Estudos confirmam que de facto a presença de infeção por HPV está sobretudo associado a idades mais baixas, nomeadamente em idades inferiores a 25 anos (Pista *et*

al., 2011; OMS, 2006). Todavia não foi possível avaliar a prevalência de HPV+ nestas faixas etárias, dado que o rastreio incluía apenas mulheres com 25 anos ou mais.

Do total de casos identificados com HPV+, a maioria apresentou infeção simples (56.1%) sendo que estes casos parecem estar mais relacionados com idades mais elevadas e a infeção múltipla com idades mais baixas.

Relativamente à tipologia do risco associado à infeção por HPV, observou-se uma prevalência notória de estirpes de alto risco (93.5% dos casos apresentaram pelo menos uma estirpe de alto risco) sendo mais frequentes as estirpes 16, 31, 66 e 51. Estas estirpes estão categorizadas como estirpes com maior potencial carcinogénico (IARC, 2009). De acordo com alguns estudos, a prevalência de estirpes de alto risco é mais elevada comparativamente à prevalência de estirpes de baixo risco, sobretudo a estirpe 16, no qual se estima uma prevalência de 70% em casos de CCU (Kahn, 2009; Dunnes, 2007). A prevalência da estirpe 16 nos dados relativos ao rastreio foi também a mais prevalente (foi encontrada em 17.8% dos casos).

- Objetivo 4 - Avaliar a relação entre os resultados citológicos e os testes ao HPV em t0 do rastreio

O último objetivo geral delineado para o estudo incidiu na relação entre os resultados citológicos (anormais) e os resultados ao teste de HPV.

Foi já referido anteriormente que a prevalência de HPV+ registada em diagnósticos citológicos anormais foi elevada (88.9%). De acordo com alguns autores, esta associação entre citologia anormal (independentemente do tipo de diagnóstico) e HPV+ (independentemente da estirpe) potencia um risco de CIN3 significativamente mais elevado, comparativamente a outros resultados citológicos ou em situações de HPV- (Dillner *et al.*, 2008).

Os resultados evidenciaram que a presença de infeção por HPV varia em função do diagnóstico citológico, sendo notória a prevalência de HPV+ em casos de diagnóstico de HSIL, LSIL e ASC-H; o diagnóstico citológico de HSIL está altamente correlacionado com a infeção por HPV e indicia elevado risco de desenvolvimento de carcinoma, onde se estima que entre 53% a 66% de mulheres venham a ter CIN2, CIN3 ou carcinoma (Wheeler, 2008). De acordo com Schiffman e Solomon (2003), a prevalência de LSIL está também estreitamente associada à infeção por HPV, no qual se

identificam elevadas cargas virais e infeções múltiplas, ainda que com os dados do presente estudo não se tenha verificado uma associação significativa entre infeção múltipla e diagnóstico de LSIL ou entre estirpes de alto risco e LSIL. Sherman e Solomon (2006) apontam ainda a forte associação entre ASC-H e HPV+, para o qual se estima a presença de HPV em cerca de 84% dos casos diagnosticados por ASC-H. No presente estudo verificou-se essa forte associação e observou-se uma prevalência de 94.9% em diagnósticos de ASC-H. Em 11 dos 12 casos de carcinoma pavimento celular foi detetada a infeção por HPV e o único caso de adenocarcinoma foi também confirmado como HPV+ (estirpes 35 e 58 de alto risco). Apesar de alguns autores referenciarem a forte relação entre o diagnóstico de ASC-US e HPV+ (Schiffman e Solomon, 2003), tal não se confirmou estatisticamente nos nossos dados, ainda que a prevalência seja elevada (84% dos casos de ASC-US têm HPV+).

Identificou-se ainda uma relação significativa entre a presença de infeção simples e o diagnóstico de AGC, ASC-H e HSIL, por um lado. Por outro lado, a infeção múltipla apresentou uma forte associação com o diagnóstico de ASC-US.

De sublinhar também que as estirpes de alto risco são mais frequentes em casos de ASC-H, HSIL e carcinoma pavimento celular, o que corresponde às conclusões reiteradas em estudos anteriormente realizados (Wheeler, 2008).

A operacionalização deste estudo traduziu-se numa primeira abordagem do Programa de Rastreio do CCU no Alentejo. Como tal, reforçamos a necessidade de uma avaliação continuada não só dos mesmos parâmetros decorrentes deste estudo, mas também orientado para outras dimensões, sabendo à partida que a avaliação de um programa de rastreio não se esgota na análise dos resultados clínicos.

Assim, propomos para futuro as seguintes abordagens, assentes em três eixos: em primeiro, a continuação da análise dos resultados clínicos, nomeadamente os resultados dos exames de *follow-up*, avaliando a persistência de lesões e/ou infeção por HPV, e avaliando a correlação cito-histológica das várias etapas de rastreio. Em segundo lugar, impõe-se também a necessidade de avaliar o sucesso do programa de rastreio, centrando o estudo nos indicadores de sucesso definidos inicialmente pelo próprio programa, e avaliar o benefício dos rastreios organizados, face aos rastreios oportunistas, através de registos clínicos anteriores ao início do rastreio. Por último, é

fundamental auscultar a população a quem se destinam os programas de rastreio, nomeadamente através do estudo dos comportamentos de adesão, sendo este um elemento essencial para o sucesso do programa.

Referências Bibliográficas

Agresti, A. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. 2th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007

Andrade M., Yamaguchi, N., Oliveira, A., Perdicaris, M e Alves, M. *Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma do Colo do Útero*. Projecto Directrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina 2001; 1-18

D'Agostino, R., Belanger, A. e D'Agostino, Jr. *A suggestion for using powerful and informative tests of normality*. *The American Statistician* 1990; 44: 316–321.

Anscombe, J. e Glynn, W. *Distribution of the kurtosis statistic b_2 for normal statistics*. *Biometrik*, 1983; 70: 227–234

Anttila, A., Ronco, G. e Lynge, E. *Epidemiological guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. In Arbyn M, Anttila A, Jordan J *et al.* (eds), *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*, 2th ed. City of Luxembourg, Grand Duchy of Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2008; 11-68.

Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N., Wiener, H., Herbert, A., e von Karsa, L. *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical cancer screening*. 2th ed. *Annals of Oncology* 2010; 21: 448-458

Arbyn, M., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch, P., Prendiville, W. e Dillner, J. *Clinical utility of HPV- DNA detection: Triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: An update of pooled evidence*. *Gynecologic Oncology* 2005; 99: 7-11

Baseman, G. e Koutsky, A. *The epidemiology of human papillomavirus infections*. *Journal of Clinical Virology* 2005;325: 516-524

Castle, P., Schiffman, M., Herrero, R., Hildesheim, A., Rodriguez, A., Bratti, M., Sherman, M., Wacholder, S., Tarone, R. e Burk, D. *A prospective study of age trends in cervical HPV acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica*. The Journal of Infectious Diseases 2005; 191: 1808-16

Christensen, R. *Log-Linear Models and Logistic Regression*. 2th ed. Springer Texts in Statistics. New York, 1997

DicionárioMédico.com (www.dicionariomedico.com). Consultado em Setembro de 2014)

Dillner, J., Rebolj M., Birembaut, P., Petry, K., Szarewski, A., Munk, C., Sanjose, S., Naucler, P. e Iftner, T. *Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study*. BMJ 2008; 377: a1754

Direção Geral de Saúde [DGS]. *Portugal, Doenças Oncológicas em Números*. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Lisboa, 2013

Duarte-Franco, E., Franco, E. e Ferenczy, A. *Cervical cancer: epidemiology prevention and the role of Human Pappilomavirus infection*. Canadian Medical Association 2001; 167: 1017-1025

Dunnes, E., Unger, R., Sternberg, M., McQuillan, G., Swan, D., Patel, S. e Markowitz, L. *Prevalence of HPV Infection among Females in the United States*. JAMA. 2007; 297: 813-819

Eifel P *et al.* *Cancer of the Cervix, Vagina and Vulva: carcinoma of the cervix, epidemiology*. *Cancer: Principles & Practice of oncology*. In Vita Jr., Vicent T., Hellman, S., Rosemberg, A. e Steven, L. Raven Publishers 1997: 1433-1439

Eversole, G., Moriarty, T., Schwartz, R., Clayton, C., Souers, R., Fatheree, A., Chmara A., Tench W., Henry, M. e Wilbur, C. *Practices of Participants in the College of*

American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology, 2006. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 331-335

Faraway, J. *Extending the Linear Model with R. Generalized Linear, Mixed Effects and Nonparametric Regression Models.* New York: Chapman&Hall/CRC Taylor & Francis Group, 2006

Goroll, H., May, L., Jr Mulley, A. *Cuidados Primários em Medicina.* 3 ed. McGraw-Hill, 1997

Ho, F. *History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women.* New England Journal of Medicine 1998; 338: 423-428

Hollander, M. e Wolfe, D. *Nonparametric statistical methods.* John Wiley. NY, 1999

International Agency for Research in Cancer [IARC]. *Cervix Cancer Screening.* IARC Handbooks of Cancer Prevention 2005; Vol 10, Lyon

IARC. Human Papillomaviruses. *IARC Working Group Monographs 2009, 100B:* 255-295

INE (www.ine.pt). Consultado em Dezembro de 2013)

Jacob, E., Sreevidya, S., Chacko, E. e Pillai, R. *Cellular manifestations of Human Papillomavirus infection in laryngeal tissues.* Journal of Surgical Oncology 2002; 79: 142-150

Kahn, A. *HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia.* The New England Journal of Medicine 2009; 361: 371-378

Medeiros, D., Medeiros, R., Moraes, L., Menezes, J., Ramos, N. e Saturnino, A., *Câncer do Colo de Útero: análise epidemiológica e citopatológica no Estado do Rio*

Grande do Norte. Revista Brasileira de Adolescência e Conflitualidade 2005; 37: 227-235

Montgomery, C. *Design and Analysis of Experiments*. 4th ed. New York: Jonh Wiley & Sons, 1997

Moreno, V., Bosch, F., Muñoz, N., Meijer, J., Shah, K., Walboomers, M., Herrero, R. e Franceschi, S. *Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study*. The Lancet 2002; 359: 1085-1092.

Naucler, P., Ryd, W., Törnberg, S., Strand, A., Wadell, G., Elfgrén, K., Rådberg, T., Strander, B., Forslund, O., Hansson, G., Hagmar, B., Johansson, B., Rylander, E. e Dillner, J. *Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening*. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 88-99

Nubia, M., Franceschi, S., Bosetti, C., Moreno, V., Herrero, R., Smith, S., Shah, K., Meijer, J. e Bosch, F. *Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study*. The Lancet 2002; 359: 1093-1101.

Organização Mundial de Saúde [OMS]. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2006, Switzerland

Pista, A., Oliveira, F., Cunha, M., Paixão, M. e Real, O. *Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women in Portugal. The CLEOPATRE Portugal Study*. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 1150-1158

Pista, A., Oliveira, F., Cunha, M., Paixão, M. e Real, O. *Human Papillomavirus Type Distribution in Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3 and Cervical Cancer in Portugal. A CLEOPATRE II Study*. Int J Gynecol Cancer 2013; 23: 500-506

Plummer, M., Schiffman, M., Castle, P., Maucort-Boulch, D. e Wheeler, M.. *A 2-Year Prospective Study of Human Papillomavirus Persistence among Women with a Cytological Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance or Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion*. Journal of The Infectious Diseases 2007; 195: 1582-9

Reis, E. *Estatística Descritiva*. 6ª ed. Lisboa: Edições Sílabo, 2005

Sasien, P., Castanon, A., Cuzick, J. e Snow, J. *Effectiveness of cervical screening with age: population based case control study of prospectively recorded data*. BMJ 2009; 339:b2968

Schiffman, M., Castle, P., Jeronimo, J., Rodriguez, C. e Wacholder, S., *Human papillomavirus and cervical cancer*. The Lancet 2007; 370: 890-907

Schiffman, M. e Solomon, D. *Findings date from ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS)*. Arch Pathol Lab Med. 2003; 127: 946-949

Sherman, M., Castle, P. e Solomon, D. *Cervical Cytology of Atypical Squamous Cells- Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (ASC-H)*. American Cancer Society 2006; 108: 298:305

Siegel, S. *Estatística Não-Paramétrica para as ciências do comportamento*, São Paulo: McGraw-Hill do Brasil , 1975

Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., Raab S., Sherman, M., Wilbur, D., Wright, T. e Young, N. *The 2001 Bethesda System. Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology*. JAMA 2002; 287: 2114-2119

Solomon, D. e Nayar, R. *Sistema Bethesda para citologia Cervico-Vaginal - Definições, Critérios e Notas Explicativas*. Revinter 2005, 2ª ed. Rio de Janeiro.

Sociedade Portuguesa de Ginecologia [SPG], Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal (Org). Consenso em Patologia Cervico-Vulvovaginal 2004, Póvoa do Varzim

Sociedade Portuguesa de Ginecologia [SPG], Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal e Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica (Org.). Cancro Ginecológico: Reunião do Consenso Nacional 2007, Coimbra

Sociedade Portuguesa de Ginecologia [SPG], Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal e Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica (Org.). Consenso sobre infeção por HPV e lesões intraepiteliais do colo, vagina e vulva 2011, Cascais

Sociedade Portuguesa de Ginecologia [SPG], Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal e Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica (Org.). Consenso sobre infeção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina 2014, Coimbra

Stanley, A. *Immunobiology of papillomavirus infections*. Journal of Reproductive Immunology 2001; 52: 45-59.

Stoler, M., Castle, P., Solomon, D. e Schiffman, M. *The Expanded Use of HPV Testing in Gynecologic Practice per ASCCP-Guided Management Requires the Use of Well-Validated Assays*. Am J Clin Pathol 2007; 127: 335-337

Trottier, H e Franco, L. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection*. Vaccine 2006; 24: 4-15

Wheeler, C. *Natural History of Human Papillomavirus Infections, Cytologic and Histologic Abnormalities, and Cancer*. Obstet Gynecol Clin N am 2008; 35: 519-536

Wolschick, M., Consolaro, M., Suzuki, L. e Boer, C. *Câncer do colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença*. Revista Brasileira de Análises Clínicas 2007; 39: 123-129

Woodman, J., Collins, S., Winter, H., Bailey, A., Ellis, J., Prior, P., Yates, M., Rollason, P., Young, S. *Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study*. The Lancet 2001; 357: 1831-1836.

ANEXO

Figura 1 - Protocolo de *follow-up* do Programa de Rastreio CCU Alentejo

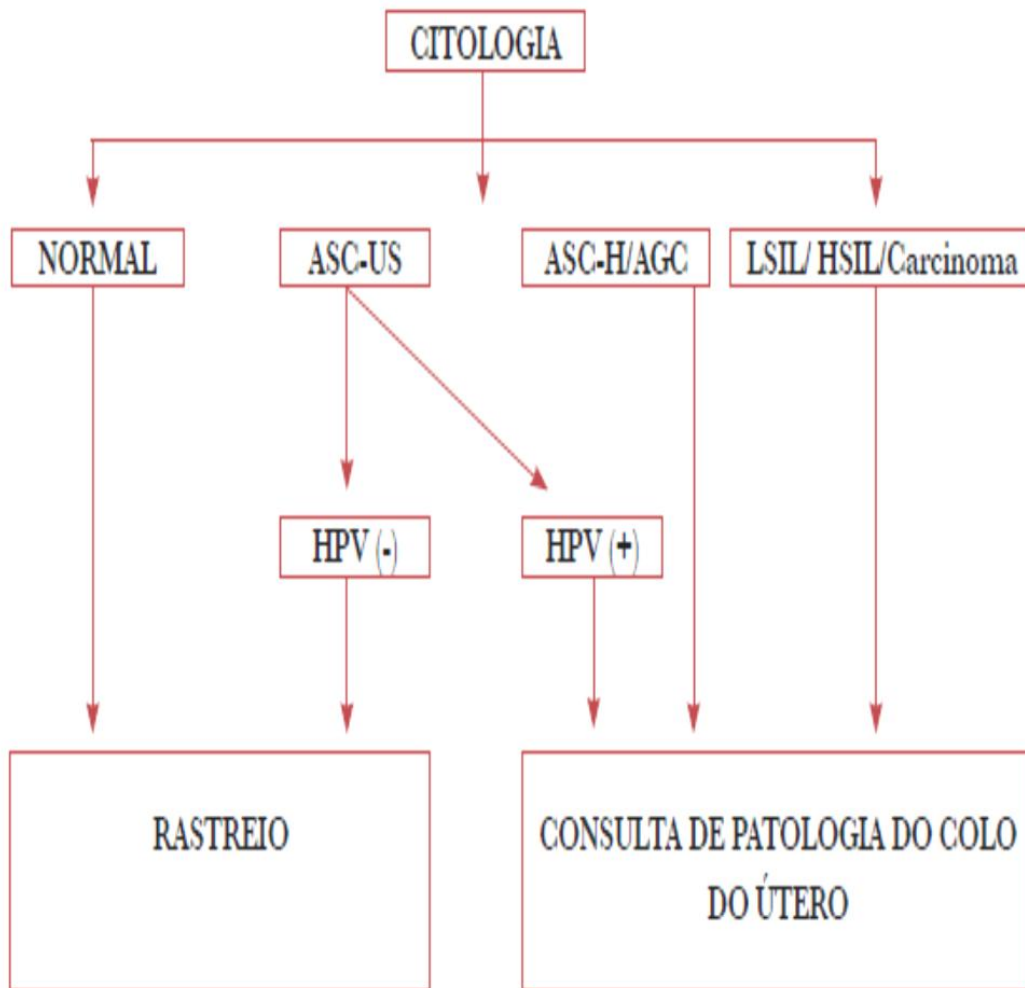


Figura 2 - Protocolo de seguimento e tratamento de lesões atípicas não carcinoma em consulta de patologia do colo - Diagnóstico de ASC-US

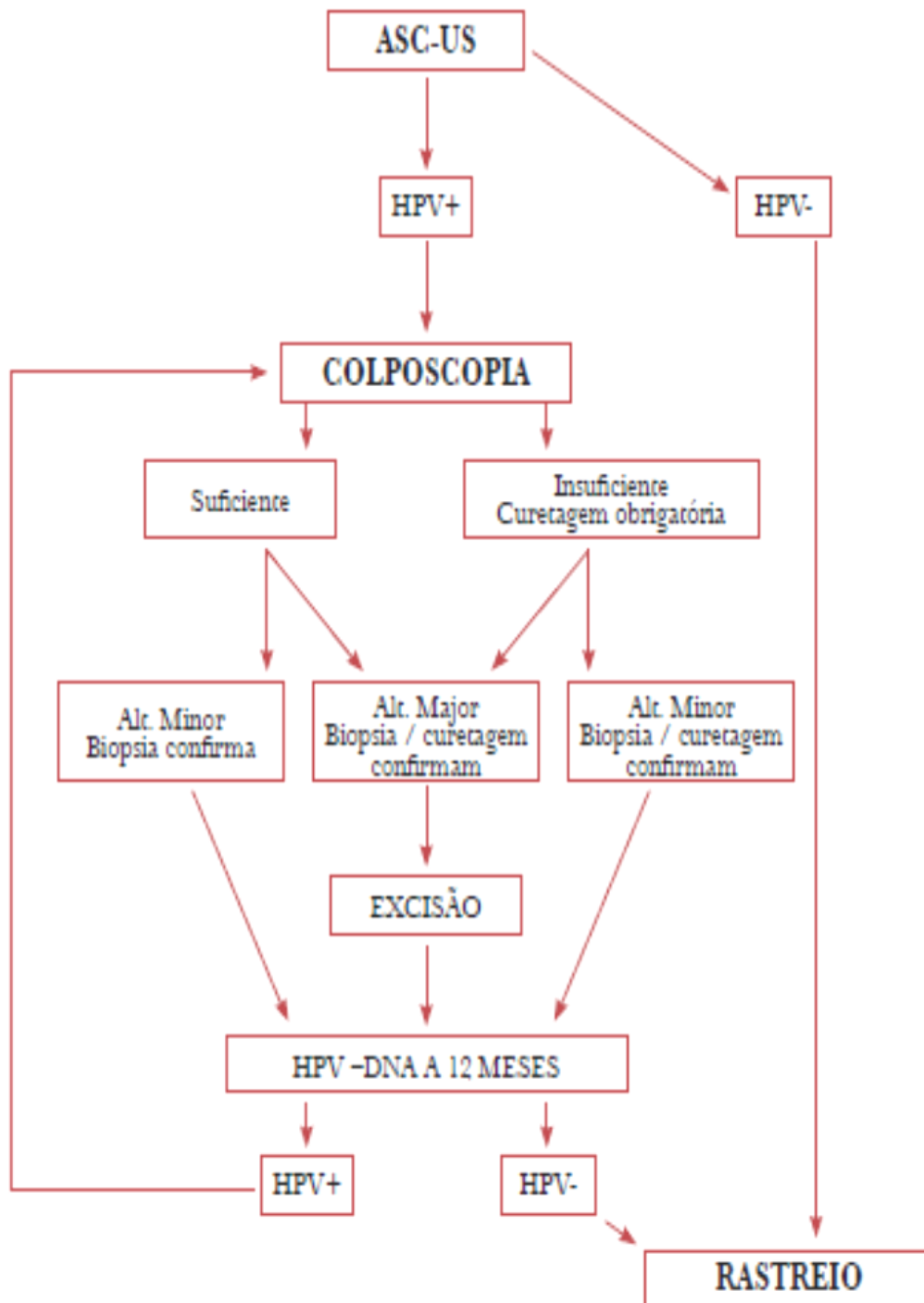


Figura 3 - Protocolo de seguimento e tratamento de lesões atípicas não carcinoma em consulta de patologia do colo - Diagnóstico de ASC-H

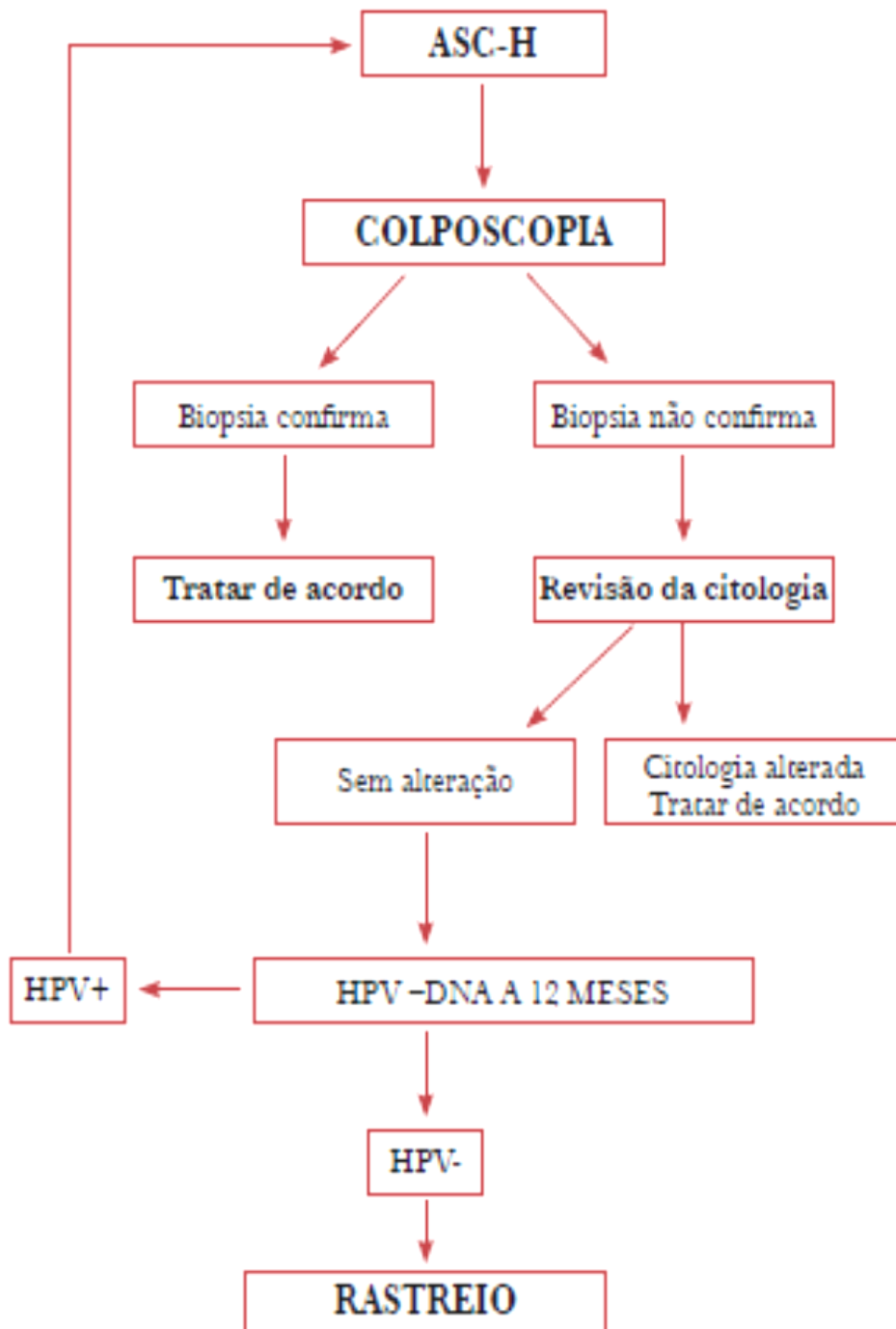


Figura 4 - Protocolo de seguimento e tratamento de lesões atípicas não carcinoma em consulta de patologia do colo - Diagnóstico de AGC

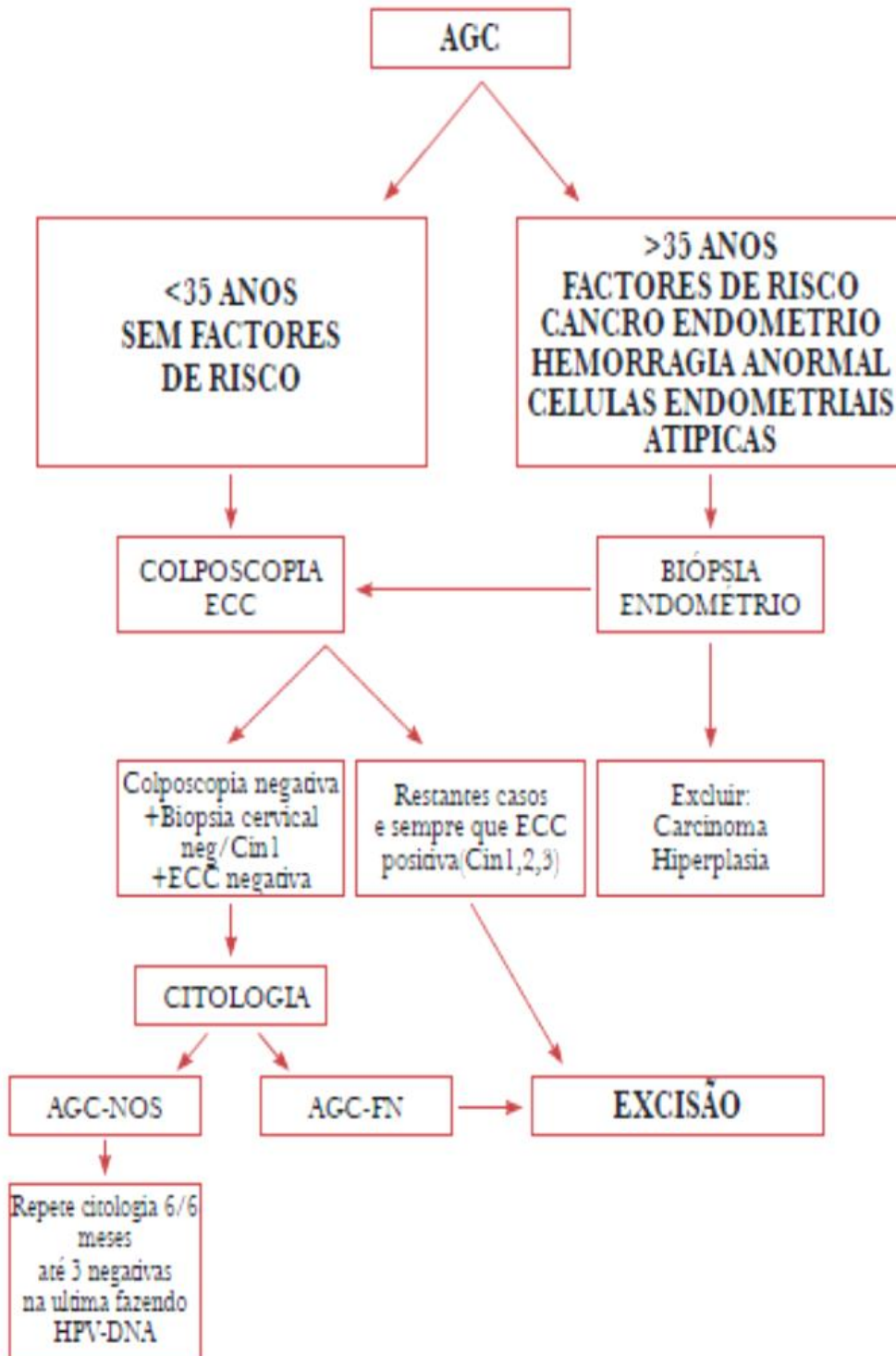


Figura 5 - Protocolo de seguimento e tratamento de lesões atípicas não carcinoma em consulta de patologia do colo - Diagnóstico de LSIL

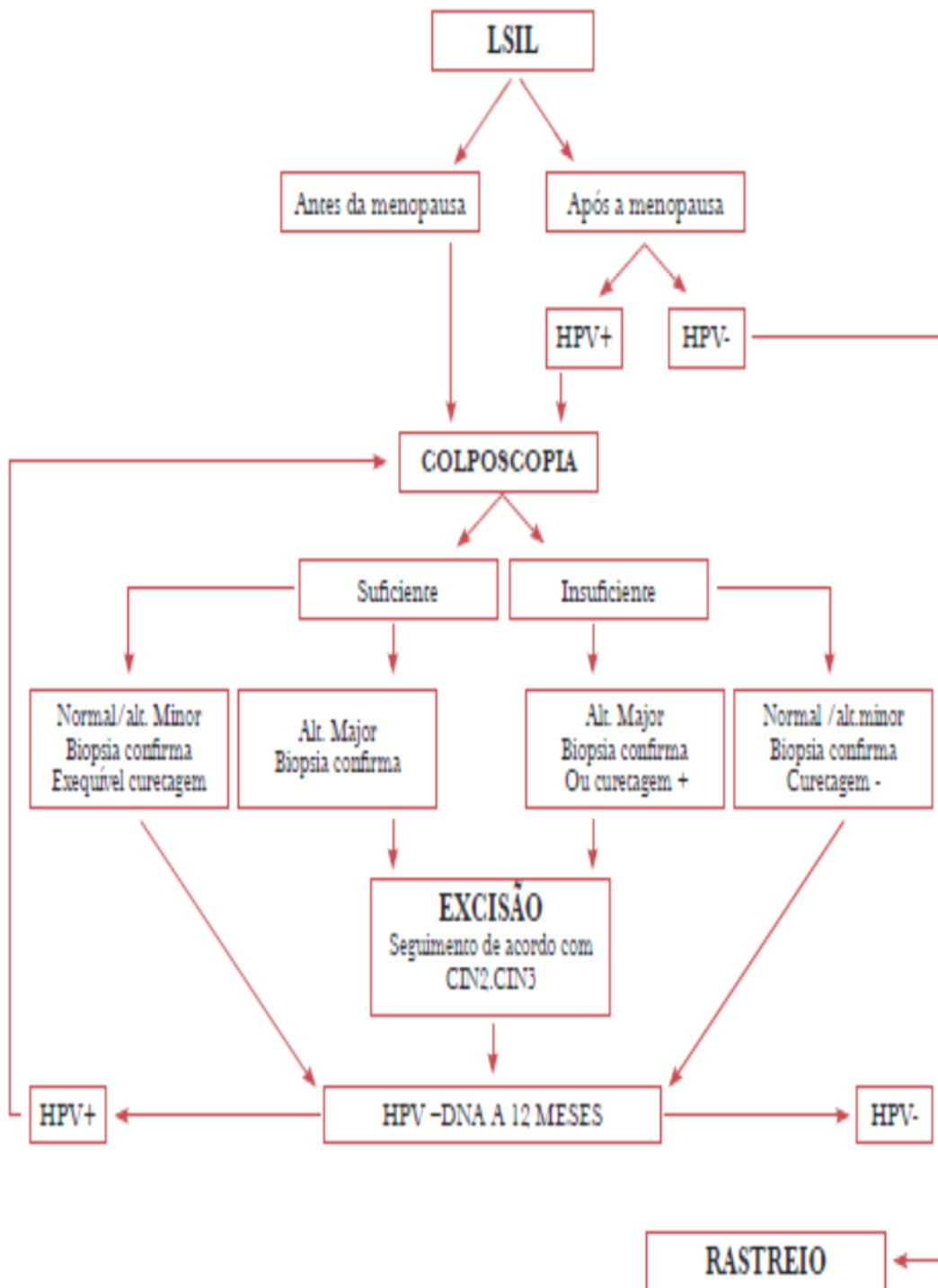


Figura 6 - Protocolo de seguimento e tratamento de lesões atípicas não carcinoma em consulta de patologia do colo - Diagnóstico de HSIL

