

Article

# RASTREIO DO CANCRO DO COLO DO ÚTERO DOS AÇORES – A MUDANÇA DE PARADIGMA

Débora Maciel<sup>1\*</sup>, Sílvia Fernandes<sup>2</sup> & Regina A. Silva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada EPER, Avenida D. Manuel I, 9500-370 Ponta Delgada, São Miguel, Açores; Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto (ESS|P.PORTO), Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 400, 4200-072 Porto, Portugal; email: [debora.cm.maciell@azores.gov.pt](mailto:debora.cm.maciell@azores.gov.pt)

<sup>2</sup> Área Técnico-Científica de Anatomia Patológica, Citológica e Tanatológica, ESS|P.PORTO, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 400, 4200-072 Porto, Portugal; Centro de Investigação em Saúde Translacional e Biotecnologia Médica, ESS|P.PORTO, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 400, 4200-072 Porto, Portugal; email: [smf@ess.ipp.pt](mailto:smf@ess.ipp.pt)

<sup>3</sup> Área Técnico-Científica de Anatomia Patológica, Citológica e Tanatológica, ESS|P.PORTO, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 400, 4200-072 Porto, Portugal; Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, ESS|P.PORTO, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 400, 4200-072 Porto, Portugal; email: [ras@ess.ipp.pt](mailto:ras@ess.ipp.pt)

\* Autor correspondente: [debora.cm.maciell@azores.gov.pt](mailto:debora.cm.maciell@azores.gov.pt)

**Resumo:** O programa de Rastreio Organizado do Cancro do Colo do Útero dos Açores (ROCCA) está implementado desde 2010 com o objetivo de diagnosticar precocemente lesões precursoras de malignidade e carcinoma invasivo. A metodologia primária de rastreio utilizada nos três primeiros ciclos do ROCCA foi a citologia líquida, e a partir do quarto ciclo, desde 2021, foi aprovada a alteração para o teste de HPV (*Aptima™ HPV Assay*).

Este trabalho pretende analisar os resultados obtidos nos três primeiros ciclos do ROCCA (2010 a 2019), e avaliar o impacto previsto com as alterações implementadas no quarto ciclo. Para tal, foi feita a consulta e análise dos dados disponíveis no Manual Executivo e nos relatórios de atividades do ROCCA, onde foram consideradas 76.318 mulheres rastreadas.

Os resultados disponíveis mostram uma taxa de participação populacional inferior a 45%. A frequência de resultados citológicos de atipias ASC-US/HPV+ e ASC-H aumentou ao longo do período em análise, verificando-se um ligeiro aumento do número de casos de CIN1 e CIN2/3, assim como de lesões invasoras confirmadas histologicamente. A taxa de resultados insatisfatórios aumentou, atingindo valores de 2,7% no terceiro ciclo. Adicionalmente, a taxa de consultas de aferição foi de 2,3%, com uma correlação cito-histológica de 66%.

No global, os indicadores podem ser melhorados com a implementação de um teste de rastreio mais robusto e sensível para a deteção de HPV, como é o caso da metodologia de RNA mensageiro. Contudo, é crucial investir na promoção da literacia em saúde e sensibilização da população da região para o rastreio.

**Palavras-chave:** Neoplasia intraepitelial cervical (C04.557.470.200.240.250), Papilomavírus Humano (B04.613.204.655.050), Prevenção secundária (SP2.840.385.619.561), Açores (Z01.639.040.218)

**Citation:** Maciel, D.; Fernandes, S.; Silva, R. Rastreio do Cancro do Cóló do Útero dos Açores- A Mudança de Paradigma. *Trends in Biomedical Laboratory Sciences*. 2023 Mar 11;1(1): 63-75.

Academic Editor: Diana Martins

Received: 27 January 2023

Accepted: 13 February 2023

Published: 11 March 2023

**Copyright:** © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Trends of Biomedical Laboratory Sciences.

**Abstract:** The program Rastreio Organizado do Cancro do Colo do Útero dos Açores (ROCCA) has been implemented since 2010 for the early detection of precursor lesions and invasive carcinoma. The primary screening methodology used in the first three cycles of ROCCA was the liquid-based cytology, and for the fourth cycle, since 2021, it has been approved the change for the HPV test (*Aptima™ HPV Assay*).

This work intends to analyze the results obtained in the first three cycles of ROCCA (2010 to 2019), and to evaluate the expected impact of the changes implemented in the fourth cycle. To this end, data available in the Executive Manual and activity reports of the ROCCA were consulted and analyzed, in which 76,318 screened women were considered.

The available results show a population participation rate lower than 45%. The frequency of ASC-US/HPV+ and ASC-H cytological results increased over the period under analysis, with a slight increase in the number of CIN1 and CIN2/3 cases, as well as invasive entities histologically confirmed. The rate of unsatisfactory results increased, reaching values of 2.7% in the third cycle. In turn, the cervical pathology consultation rate was 2.3%, with a cytohistological correlation of 66%.

Overall, the indicators can be improved with the implementation of a more robust and sensitive screening test for HPV detection, as is the case of the messenger RNA methodology. However, it is crucial to invest in the promotion of health literacy and awareness of the population in the region for the screening.

**Key-words:** Cervical Intraepithelial Neoplasia (C04.557.470.200.240.250), Human papillomavirus (B04.613.204.655.050), Secondary Prevention (SP2.840.385.619.561), Azores (Z01.639.040.218)

## 1. Introdução

O cancro do colo do útero (CCU) é um dos cancros mais frequentes em mulheres e está relacionado, em mais de 99% dos casos, com a infeção persistente de subtipos de Vírus do Papiloma Humano de alto risco (HPV-AR) (1–3). A localização anatómica do útero e a facilidade de colheita da amostra por raspagem da superfície epitelial, assim como a existência de lesões precursoras de malignidade permitem um rastreio eficaz na redução da incidência, morbidade e mortalidade por este tipo de cancro (4–6). Com os planos de vacinação implementados atualmente em vários países será possível perceber as alterações na incidência de CCU após três ou quatro décadas. Desta forma, o uso da citologia no rastreio de lesões precursoras de malignidade continua a ser benéfico com um impacto a curto prazo na população, independente da vacinação (7).

A nível global, o CCU é o cancro com a quarta maior taxa de incidência e mortalidade; é o sexto cancro mais frequente nas mulheres europeias, e é o sétimo mais frequente em Portugal (8–12). Nos Açores, dados relativos ao período entre 1996 e 2016 indicam que o CCU era o quinto mais frequente, representando 1,6% dos casos de cancro na população geral (13). Contudo, tem-se assistido a uma diminuição na incidência de CCU nos últimos anos, inclusivamente nos Açores, apresentando, em 2019, um dos valores de incidência mais baixos a nível nacional (14).

Nas últimas décadas, o teste de rastreio de CCU em Portugal tem sido a citologia, tendo sido registada uma redução na incidência e mortalidade por CCU entre 70 e 80% (5,15,16). A citologia tem apresentado uma especificidade consistente de aproximadamente 98%, mas uma sensibilidade mais baixa e mais variável, entre 55 e 80%, para deteção de carcinoma invasivo. Por sua vez, este método apresenta uma sensibilidade significativamente inferior na identificação de lesões glandulares (15,17).

Atualmente, de acordo com diretrizes europeias e internacionais, o teste de HPV está a ser utilizado na maioria dos países europeus como método primário de rastreio do CCU. Esta metodologia apresenta sensibilidade superior à da citologia, com um valor preditivo negativo (VPN) muito próximo dos 100%, e elevada taxa de reprodutibilidade (2,17–19).

A combinação dos dois métodos revela-se uma abordagem com elevada sensibilidade no rastreio que, aliada à evolução relativamente lenta da infeção por HPV para neoplasia, permite aumentar o período entre testagens para 5 anos, quando os resultados de ambos os testes são negativos (15).

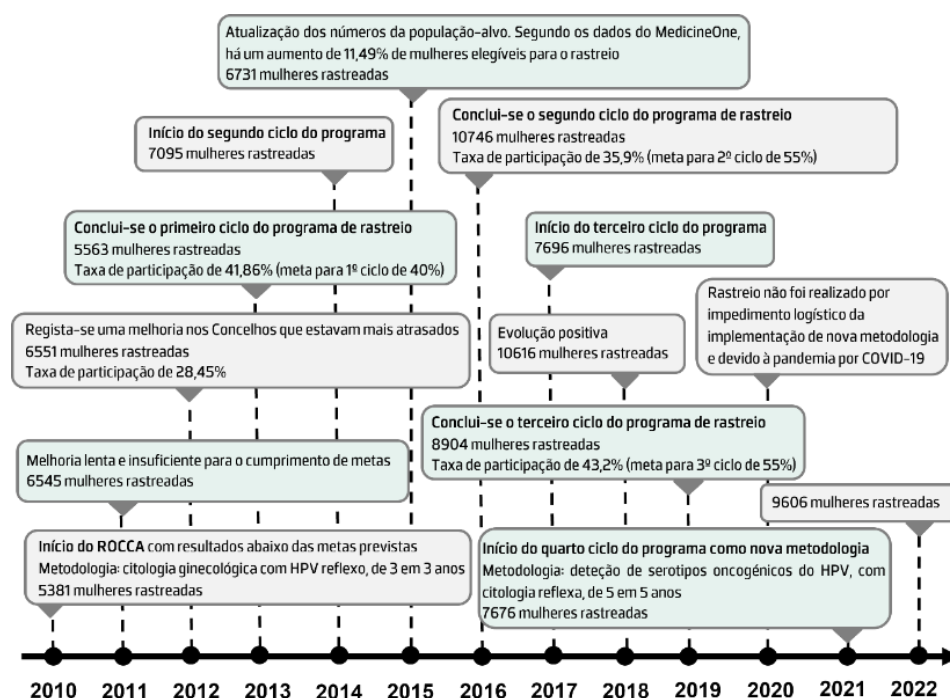
Na Região Autónoma dos Açores (RAA) existe, desde 1990, um projeto de rastreio de lesões precursoras de malignidade como medida de saúde pública na prevenção do CCU. Em 2010, este projeto foi revisto e passou a ser implementado o programa de Rastreio Organizado do Cancro do Colo do Útero dos Açores (ROCCA). O ROCCA é um programa de saúde pública de base populacional e de âmbito regional que envolve todas as Unidades de Saúde do Sistema Regional de Saúde dos Açores e apresenta cobertura geográfica de 100% (4,20,21).

É elegível para rastreio toda a população assintomática inscrita na lista de utentes das Unidades de Saúde de Ilha, na faixa etária entre 25 e 64 anos. A presença de sinais e/ou sintomas de doença ginecológica e ausência de início da atividade sexual são critérios de exclusão temporária; mulheres com cancro do colo uterino diagnosticado e mulheres submetidas a histerectomia total constituem critérios de exclusão definitiva (22).

Nos primeiros três ciclos do programa de rastreio foi usada como metodologia a realização de exame ginecológico e colheita de citologia do colo do útero em meio líquido (*ThinPrep*<sup>®</sup> Pap Test), realizada com periodicidade de 3 anos (6,23). A amostra é processada automaticamente em equipamento *ThinPrep*<sup>®</sup>2000 da *Hologic*, para obtenção de preparações citológicas em monocamada e para avaliação microscópica de alterações celulares. No caso de resultado negativo, a utente volta a ser convocada para o rastreio no ciclo seguinte. Se o resultado for positivo a utente é referenciada para consulta hospitalar. No caso de o resultado ser de atipia de células pavimentosas de significado indeterminado (ASC-US) é realizado, na mesma amostra, o teste molecular para deteção de DNA de HPV-AR. Perante um resultado positivo para HPV-AR, a utente é encaminhada para consulta de patologia cervical.

Em 2019, a partir do início do quarto ciclo do ROCCA, foi aprovada uma alteração no teste de rastreio de CCU, passando a ser usado o teste de HPV (*Aptima*<sup>™</sup> HPV Assay). Desta forma, é realizado um exame ginecológico para colheita da citologia cervical em meio líquido na qual é feita a pesquisa de RNA mensageiro (mRNA) de catorze subtipos oncogénicos de HPV-AR, realizado de 5 em 5 anos (4,6,23,24). Se o resultado for positivo, é feita a genotipagem para distinguir os subtipos HPV 16 e HPV 18/45 dos restantes subtipos de HPV-AR, através do kit *Aptima*<sup>™</sup> HPV 16 18/45 Genotype Assay. Nos casos negativos para HPV 16 ou HPV 18/45, é processada a citologia líquida para avaliar a presença de alterações citológicas; e se o resultado for positivo para HPV 16, 18/45 a utente é referenciada para a consulta de patologia cervical. Se o resultado da citologia reflexa for neoplasia intraepitelial do colo do útero ou carcinoma invasivo, a utente sai do rastreio e é tratada e acompanhada em contexto hospitalar. Perante um resultado citológico negativo, a utente prossegue no programa de rastreio e repete o teste de HPV após 5 anos (25).

O ROCCA está implementado há 12 anos e as características e evolução histórica encontram-se ilustradas na **Figura 1**.



**Figura 1.** Evolução histórica do programa ROCCA. Fonte: Manual executivo do ROCCA e Relatório de atividades 2021 do Centro de Oncologia dos Açores (4,20).

## 2. Objetivo

Este trabalho pretende analisar os resultados obtidos no primeiro, segundo e terceiro ciclos do ROCCA (2010 a 2019), e avaliar o impacto previsto com as alterações implementadas no quarto ciclo, desde 2021, nomeadamente o uso do teste de HPV de mRNA enquanto ferramenta primária de rastreio do CCU.

## 3. Material e Métodos

O presente estudo retrospectivo baseou-se na análise dos dados do primeiro, segundo e terceiro ciclos do ROCCA. Foi realizada a consulta, levantamento e análise dos dados disponíveis no Manual executivo do ROCCA e nos relatórios de atividades do Centro de Oncologia dos Açores (COA) existentes (4,20).

Foram consideradas todas as mulheres convocadas e que participaram no programa ROCCA, no período compreendido entre 2010 e 2019, de entre a população-alvo elegível, num total de 76.318 mulheres.

## 4. Resultados

A monitorização e avaliação da eficiência do programa de rastreio implementado é feita com base na análise de diversos indicadores, como a taxa de participação no rastreio, resultados citopatológicos, resultados clínicos de seguimento e a taxa de resultados insatisfatórios, que per-

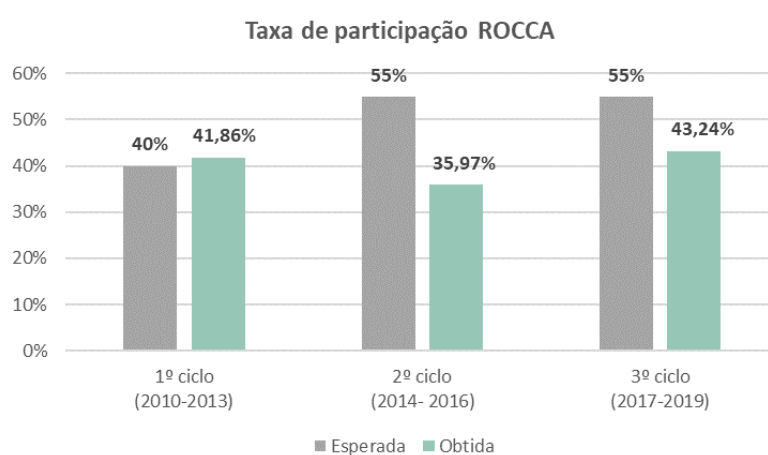
mitem perceber quais os aspetos que podem ser melhorados a nível da comunicação com a população-alvo, ao nível da colheita, procedimento técnico-laboratorial e diagnóstico, assim como caracterizar a população em relação à patologia cervical e avaliar o valor preditivo positivo (VPP) do teste utilizado.

### 1.1 Taxa de participação e adesão de mulheres convocadas

A taxa de participação populacional (Tpp) corresponde ao número de mulheres da população-alvo com, pelo menos, um teste de rastreio realizado no período dos ciclos definidos.

Em programas de rastreio semelhantes, é habitual a Tpp no primeiro ciclo seja inferior à Tpp de ciclos subsequentes. Com base no projeto inicial do ROCCA, a Tpp esperada para o primeiro ciclo era de 40%, e para o segundo e terceiro ciclo era de 55% (20,26).

Os resultados de Tpp registados foram de 41,9% no primeiro ciclo, 36,0% no segundo e de 43,2% no terceiro ciclo, abaixo do esperado, de acordo com a **Figura 2**.



**Figura 2.** Representação gráfica da taxa de participação populacional do programa ROCCA. Fonte: *Manual executivo do ROCCA e Relatório de atividades 2021 do COA* (4,20).

Da análise dos dados verifica-se um aumento de 2,2% no número de mulheres rastreadas do primeiro para o segundo ciclo e de 12,8% do segundo para o terceiro ciclo. A taxa de aferição (percentagem de mulheres encaminhadas para consulta de patologia cervical), foi em média de 2,3% e manteve-se constante ao longo dos ciclos (**Tabela 1**).

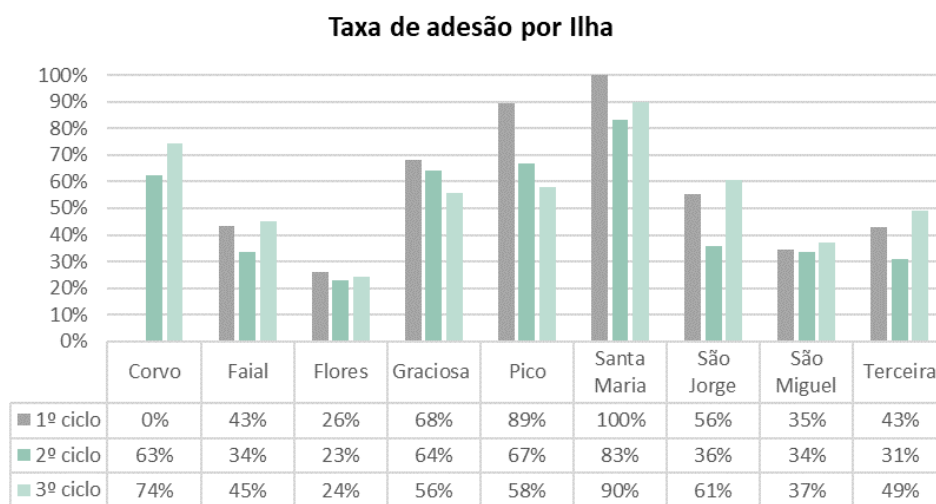
**Tabela 1.** Indicadores de monitorização por ciclo de rastreio

	1º ciclo (2010-2013)	2º ciclo (2014-2016)	3º ciclo (2017-2019)	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Utentes rastreadas	24 032 (41,86)	24 572 (36,97)	27 714 (43,24)	76 318 (40,20)
Consultas de aferição	619 (2,58)	602 (2,45)	667 (2,41)	1 888 (2,27)

#### 4.1.1 Adesão por ilha

A análise da Figura 3 revela que a Tpp varia de ilha para ilha, tendo-se registado na ilha de Santa Maria a maior taxa de adesão, nos três ciclos, seguida da ilha do Pico (Figura 3). As ilhas

com mais população, São Miguel, Terceira e Faial, apresentaram menor adesão ao rastreio, sendo a ilha das Flores a que apresenta o valor mais baixo (Figura 3).



**Figura 3.** Representação gráfica da taxa de adesão ao rastreio por ilha. *Fonte: Manual executivo do ROCCA e Relatório de atividades 2021 do COA (4,20).*

#### 4.2 Indicadores citopatológicos

A taxa de deteção de lesões precursoras constitui um indicador capaz de avaliar a prevalência das lesões do colo do útero, estando os dados da população do ROCCA descritos na **Tabela 2**.

Nos três primeiros ciclos, foi utilizada a citologia em meio líquido (*ThinPrep*<sup>®</sup> Pap Test) para colheita das amostras cervicovaginais num total de 77.688 amostras, referentes a 76.318 mulheres rastreadas.

**Tabela 2.** Indicadores citopatológicos por ciclo de rastreio

Resultado citológico	1º ciclo (2010-2013)	2º ciclo (2014-2016)	3º ciclo (2017-2019)
	n (%)	n (%)	n (%)
Negativo	17209 (72)	17789 (73)	21163 (76)
ASC-US HPV+	7 (0,03)	20 (0,08)	74 (0,27)
ASC-H	10 (0,04)	2 (0,01)	18 (0,06)
LSIL	490 (2,04)	460 (1,87)	464 (1,67)
HSIL	106 (0,44)	118 (0,48)	104 (0,38)
Outras*	6 (0,02)	2 (0,01)	6 (0,02)

*ASC-US: células pavimentosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H: células pavimentosas atípicas que não excluem lesão de alto grau; LSIL: Lesão intraepitelial pavimentosa de baixo grau; HSIL: Lesão intraepitelial pavimentosa de alto grau; \*Outros resultados citológicos não discriminados.*

Com o decorrer dos ciclos, verifica-se que existem ligeiras diferenças nos resultados citológicos atribuídos. A percentagem de resultados negativos manteve-se ao longo dos ciclos, assim como o número de lesões intraepiteliais pavimentosas de baixo grau (LSIL). Por sua vez, verifica-se um aumento no número de atipias detetadas (ASC-US/HPV+ e ASC-H) (Tabela 2).

Em todas as amostras com resultado citológico de ASC-US foi realizado o teste de HPV, sendo que 101 apresentaram resultado positivo (Tabela 2).

#### 4.3 Qualidade da amostra

A qualidade da amostra é um indicador que reflete o desempenho da técnica de colheita, fixação, processamento e coloração da amostra e que poderá ter um grande impacto no resultado citológico. São considerados resultados insatisfatórios aqueles em que não foi possível obter diagnóstico numa primeira colheita, sendo necessário as mulheres realizarem a repetição do exame. A presença de artefactos, contaminantes, elementos de obscurecimento celular, como a presença de grande quantidade de sangue ou um intenso exsudado inflamatório, e a escassez de células epiteliais pavimentosas são os principais fatores causais para atribuição de um resultado insatisfatório.

**Tabela 3.** Avaliação da qualidade da amostra.

	<b>1º ciclo (2010-2013)</b>	<b>2º ciclo (2014-2016)</b>	<b>3º ciclo (2017-2019)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Resultados insatisfatórios	200 (0,83)	413 (1,69)	757 (2,73)
Resultados inconclusivos	SD	119 (0,49)	291 (1,05)
<b>Total</b>	200 (0,83)	532 (2,2)	1 048 (3,8)

Legenda: SD - sem dados

Ao longo dos primeiros três ciclos, verificou-se que o número de novas colheitas por resultados insatisfatório aumentou substancialmente, registando-se no terceiro ciclo uma taxa de repetições três vezes superior à registada no primeiro ciclo (**Tabela 3**). No período em análise, a média da taxa de resultados insatisfatórios foi de 1,75%.

Os resultados inconclusivos dizem respeito àqueles em que não foi possível a obtenção de diagnóstico, mesmo após repetição, ou os casos em que a mulher recusou ou não compareceu para repetição da colheita. No terceiro ciclo de rastreio registou-se um aumento de 145% de resultados inconclusivos, em comparação ao segundo ciclo (**Tabela 3**).

#### 4.4 Indicadores clínicos e seguimento

O seguimento das pacientes é feito de acordo com as *guidelines* do Consenso da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal de 2010. Perante um resultado citológico negativo ou de ASC-US com teste de HPV negativo, a mulher é orientada para reintegração no ROCCA. Uma paciente com resultado citológico de ACS-US/HPV+, ou de lesão intraepitelial pavimentosa, é referenciada para consulta de ginecologia/unidade de patologia cervical. Em consulta de aferição, todas as pacientes com alterações citológicas foram submetidas a colposcopia, com eventual biopsia ou outra intervenção dirigida. Na **Tabela 4** estão registadas as frequências dos diagnósticos histológicos das amostras colhidas após colposcopia.

**Tabela 4.** Frequências absolutas e relativas dos resultados histológicos de seguimento

Diagnóstico	1º ciclo (2010-2013)	2º ciclo (2014-2016)	3º ciclo (2017-2019)
	n (%)	n (%)	n (%)
CIN1	230 (37,16)	217 (36,05)	286 (42,88)
CIN2/3	109 (17,61)	137 (22,76)	121 (18,14)
Carcinoma <i>in situ</i>	18 (2,91)	15 (2,49)	10 (1,5)
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	1 (0,16)	0	1 (0,15)
Carcinoma espinocelular invasivo	7 (1,13)	8 (1,33)	9 (1,35)
Adenocarcinoma invasivo	1 (0,16)	3 (0,5)	2 (0,3)

A correlação citohistológica permite determinar o VPP da citologia com base no número de casos de CIN2/3+ previamente identificados citologicamente. Os resultados dos três primeiros ciclos mostram uma correlação citohistológica relativamente elevada, com uma média de 66%. Ao longo dos três ciclos, foi registado um aumento de cerca de 10%, sendo o valor de 61,6% no primeiro, de 64,8% no segundo e de 70,8% no terceiro ciclo.

As mulheres com resultado de lesão epitelial diagnosticada por biopsia foram submetidas a diferentes tipos de abordagem, em que a conização foi realizada como abordagem diagnóstica e/ou terapêutica em 33% dos casos no primeiro ciclo, 52% no segundo e, no terceiro ciclo correspondeu a 35% do total de intervenções.

## 5. Discussão

A avaliação e monitorização dos diferentes indicadores é fundamental para entender o estado atual do rastreio, antever resultados, assim como corrigir e intervir precocemente para a garantia do sucesso do programa.

A taxa de participação de mulheres no ROCCA é baixa, com uma média de cerca de 40% no decorrer dos três ciclos, sendo consideravelmente inferior à que se encontra registada para o continente português (Tpp de 78%, em 2019) (16,21,27). Para além disso, há estudos que abordam os fatores associados à não-adesão ao rastreio do CCU em Portugal, verificando-se diferenças no que diz respeito à localização geográfica de residência, sendo os Açores apontados como umas das regiões de menor adesão (28). Existem vários fatores que influenciam o comportamento de adesão ao rastreio, nomeadamente os intrínsecos, como as crenças sobre a saúde e a doença, o medo da dor, a relação com a equipa de saúde e a motivação; e os extrínsecos, relacionados com as políticas de saúde e o contexto social das mulheres que recorrem aos cuidados de saúde no âmbito da saúde sexual e reprodutiva. São também fatores determinantes para a adesão o rendimento mensal, o grau de escolaridade, as redes de apoio social e a distância da unidade de rastreio e acessibilidade de transportes (29,30).

A análise efetuada à taxa de adesão por ilha, permite perceber algumas discrepâncias. Em particular na ilha do Corvo, na qual não foi realizado rastreio no primeiro ciclo por falta de recursos humanos. Na ilha das Flores, a baixa adesão também é justificada pelo reduzido número de

mulheres convocadas em relação às rastreáveis. Nas ilhas com mais população e com mais recursos, São Miguel, Terceira e Faial, a taxa de adesão foi mais baixa do que a média. As razões para a existência das desigualdades encontradas entre as diferentes áreas geográficas não são claras, podendo ser resultado das diferenças nas características da população das várias regiões e no acesso aos cuidados de saúde da mulher disponíveis em cada uma das ilhas.

Para os baixos valores de adesão da população, podem também ter contribuído as medidas de informação e incentivo ao rastreio adotadas. A este nível, podem ainda ser implementadas algumas estratégias já identificadas e descritas, como a disponibilização de mais informação sobre os benefícios do rastreio; sensibilização dos profissionais de saúde para o incentivo das utentes a participar no programa e promover a saúde sexual e reprodutiva da mulher; a identificação dos determinantes de não-adesão ao programa através de grupos focais com utentes, assim como reduzir as desigualdades de acesso ao programa (16,29).

Nos três primeiros ciclos do ROCCA, é importante notar que o número de mulheres convocadas foi bastante inferior às elegíveis por ano, o que reflete uma oportunidade de melhoria ao nível da organização interna das unidades de saúde e expansão dos recursos humanos destacados para o programa.

Relativamente aos indicadores citopatológicos, o *College of American Pathologists* (CAP) refere que em amostras de meio líquido, o resultado de LSIL representa, em média, 2,9% e o de HSIL de 0,5% (31). Nos três primeiros ciclos do ROCCA, verificou-se que 1,86% dos resultados foram LSIL e 0,43% foram HSIL. Estes dados revelam que o método de rastreio utilizado funciona e que permite identificar uma proporção de lesões precursoras de acordo com o descrito na literatura (31). Contudo, outro importante indicador da metodologia utilizada é a qualidade da amostra. Uma amostra satisfatória não deve apresentar características como a presença de sangue, inflamação, substâncias lubrificantes ou outras condições que impossibilitem a obtenção de diagnóstico (31). Num programa de rastreio de alta cobertura é expectável que haja alguns resultados insatisfatórios. A taxa de resultados insatisfatórios está relacionada com a qualidade do procedimento de colheita e/ou processamento técnico-laboratorial da amostra, devendo estes ser corrigidos para evitar quer os custos associados, quer o transtorno e ansiedade para a mulher decorrentes de uma repetição de colheita. A taxa média de resultados insatisfatórios dos três ciclos foi 1,75%, valor que é ligeiramente superior aos 1,1% reportados pelo CAP (32).

A análise dos indicadores clínicos e de seguimento mostram que o número de lesões identificadas histologicamente não variou significativamente no decorrer dos três primeiros ciclos de rastreio. À medida que os ciclos aumentam, é expectável que o número de CIN2/3, carcinoma *in situ*, carcinoma e adenocarcinoma invasores diminua. Dada a baixa taxa de adesão ao ROCCA registada nos três primeiros ciclos, não foi ainda possível perceber esse efeito.

A correlação citohistológica calculada para os primeiros três ciclos do rastreio mostra que a citologia apresenta um valor VPP entre os 60% e os 70%. Estes valores estão de acordo com o que se encontra descrito na literatura (15,17), e revelam que com a citologia foi possível identificar mais de metade da população de rastreio do ROCCA para intervenção precoce e acompanhamento adequado, evitando a possível progressão para CCU.

De acordo com a *guidelines* europeias, foi aprovada a partir do quarto ciclo, a alteração para o teste de HPV (*Aptima™ HPV Assay*) como ferramenta primária no rastreio do CCU, seguida de

genotipagem nos casos positivos com recurso ao kit *Aptima™ HPV 16 18/45 Genotype Assay* (26). Adicionalmente, com base nos pontos passíveis de melhoria, verifica-se a necessidade de atuar também a nível populacional. De um modo geral, será importante avaliar o tipo de intervenções necessárias para o tratamento e acompanhamento de cada caso, tornando possível avaliar os custos associados à morbilidade do CCU, assim como avaliar o desempenho técnico para sua otimização, como uma forma de diminuir os inconvenientes e custos de repetições de exames.

Neste sentido, para o quarto ciclo de rastreio foi estimada uma Tpp de 60% da população elegível (4). Ao longo do quarto ciclo atualmente em curso é esperado um aumento de Tpp em relação aos ciclos anteriores, que se prevê ser atingido através de um maior envolvimento e compromisso das instituições afetas ao rastreio. Desta forma, será possível melhorar a literacia em saúde e o controlo de fatores de risco, investindo na realização de mais ações de informação junto da população, assim como educar, sensibilizar e incentivar à participação no rastreio. Como estratégia complementar para aumentar a adesão, poderia ser útil instituir e aconselhar às utentes a auto-colheita. A auto-colheita é uma prática cada vez mais aceite noutros países e apresenta alta fiabilidade para o rastreio de CCU com teste de HPV, favorecendo a adesão de utentes de níveis socioeconómicos mais baixos, assim como mulheres mais jovens, migrantes ou com baixos níveis de escolaridade (15,28,33). Para perceber o potencial da auto-colheita na RAA como estratégia para aumentar a Tpp, seria necessário aprofundar aspetos como a média de idade das mulheres que decidem não participar no rastreio e o motivo da decisão; perceber qual o grau de aceitação desta prática e se o contexto sociocultural é favorável.

Ainda assim, no quarto ciclo, é expectável que continue a verificar-se uma adesão mais baixa nas ilhas com mais população e com mais recursos, contribuindo para isso o facto de uma parte da população poder optar por ser acompanhada nos serviços de saúde privados. Por outro lado, nas ilhas mais pequenas, existe uma relação de confiança e de proximidade com o médico de família e enfermeiros, maior comunicação e, conseqüentemente, maior comprometimento e adesão ao rastreio (30).

A principal alteração realizada no quarto ciclo do ROCCA foi a implementação do teste de HPV como ferramenta de rastreio primário. O rastreio com base no teste de HPV tem uma maior sensibilidade e precisão, menor variabilidade e melhor reprodutibilidade, quando comparado com a citologia. Estas características permitem alargar o período de rastreio, rentabilizar recursos, aumentar o número de amostras analisadas e, conseqüentemente, o número de mulheres rastreadas. Com a implementação da metodologia de mRNA (*Aptima™ HPV Assay*), e prevendo-se que o método de colheita será o mesmo, é ainda assim expectável uma diminuição da taxa de resultados insatisfatórios/inconclusivos, uma vez que a metodologia de teste de HPV é mais robusta e menos sensível a variações quando comparada com a citologia morfológica (2,3,15,18,34,35).

Adicionalmente, a deteção da presença do vírus com base na expressão de mRNA revela-se uma tecnologia custo-efetiva, com maior especificidade (3,4). Com base nos dados dos ciclos anteriores e na metodologia de teste de HPV adotada, é expectável que no quarto ciclo a taxa de aferição seja mais elevada, o que significa que serão detetados mais casos positivos em que há a necessidade de intervenção ou acompanhamento específico, refletindo um método de rastreio mais sensível. A taxa de resultados negativos também deverá ser superior, refletindo uma

maior capacidade de triagem das mulheres que não apresentam risco de desenvolver cancro do colo do útero no período definido, indicando maior especificidade da nova metodologia.

Com a evolução do programa de rastreio é ainda expectável o diagnóstico de um menor número de casos de CIN2/3+, indicando que as mulheres com risco aumentado de desenvolvimento de cancro estão a ser identificadas e tratadas precocemente.

## 6. Conclusões

No decorrer do programa ROCCA foi rastreada quase metade da população dos Açores elegível para rastreio do CCU, o que contribuiu significativamente para a prevenção do desenvolvimento de cancro cervical na região. Com a implementação da metodologia de mRNA (*Aptima™ HPV Assay*) no quarto ciclo do programa, é expectável uma diminuição da taxa de resultados insatisfatórios e um aumento do VPP do método. Em conjunto com medidas de sensibilização e promoção da literacia em saúde da população, é de esperar que estas alterações permitam melhorar os indicadores de eficácia do ROCCA nos próximos ciclos.

**Contribuição dos autores:** Conceptualização, Débora Maciel, Sílvia Fernandes; Metodologia, Débora Maciel; Análise formal, Débora Maciel, Sílvia Fernandes, Regina A. Silva; Investigação, Débora Maciel, Sílvia Fernandes; Escrita—escrita da versão original, Débora Maciel; Escrita – revisão e edição, Sílvia Fernandes, Regina A. Silva.

Todos os autores leram e concordaram com a versão do manuscrito publicada. A autoria do trabalho deve estar limitada àqueles que contribuíram substancialmente para o trabalho.

**Financiamento:** Este trabalho não beneficiou de financiamento externo.

**Agradecimentos:** Os autores prestam o seu agradecimento ao Centro de Oncologia dos Açores pela disponibilização dos dados referentes ao programa de rastreio; ao Dr. Vítor Carneiro, Diretor Clínico do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, e ao Dr. José Cabral, Diretor Clínico do Labap, Laboratório de Anatomia Patológica, Lda. pela colaboração e apoio.

**Conflito de Interesses:** Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## 6. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Cervical cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. 2022.
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Oct 1;155(S1):28–44.
3. Derby A, Mekonnen D, Woldeamanuel Y, van Ostade X, Abebe T. HPV E6/E7 mRNA test for the detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review. *Infect Agent Cancer [Internet]*. 2020 Feb 7 [cited 2022 Oct 30];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047531/>
4. Centro de Oncologia dos Açores Prof. Doutor José Conde. Manual executivo do ROCCA. Governo do Açores e Centro de Oncologia dos Açores Prof. Doutor José Conde. 2021.
5. Eun TJ, Perkins RB. Screening for Cervical Cancer. *Med Clin North Am [Internet]*. 2020 Nov 1 [cited 2022 Oct 9];104(6):1063. Available from: [/pmc/articles/PMC8881993/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047531/)
6. Screening for cervical cancer. *CA Cancer J Clin [Internet]*. 2020 Sep 30 [cited 2022 Oct 9];70(5):347–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21629>
7. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew J bin, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet Oncol [Internet]*. 2019 Mar 1 [cited

- 2022 Oct 4];20(3):394–407. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204518308362/fulltext>
8. Sociedade Portuguesa de Ginecologia – Secção de Genecologia Oncológica. Cancro Ginecológico Consensos Nacionais 2020. <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/07/spg-consenso-nacional-cancro-ginecologico-2020.pdf>. 2020.
  9. IARC Globocan 2020. Europe. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>. 2021.
  10. IARC Globocan 2020. Portugal. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>. 2021.
  11. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. Vol. 10, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
  12. IARC World Health Organization. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours. 5ª edition. Vol. 8. 2020. 335–389 p.
  13. Governo dos Açores e Centro de Oncologia dos Açores Prof. Doutor José Conde. Registo Oncológico dos Açores – 20 anos. <https://portal.azores.gov.pt/documents/37454/7fb62e42-8796-3671-fc53-db623c609969>. 2018.
  14. Instituto Português de Oncologia do Porto. RON Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2019 [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://ron.min-saude.pt/pt/biblioteca/publicacoes-ron/ron-2019/>
  15. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. Vol. 8, *Sexual Medicine Reviews*. Elsevier B.V.; 2020. p. 28–37.
  16. Ministério da Saúde, Direção-Geral da Saúde. Estratégia Nacional de Luta contra o Cancro 2021-2030 [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-em-discussao-publica/estrategia-nacional-de-luta-contra-o-cancro-2021-2030-entra-em-consulta-publica.aspx>
  17. Sociedade Portuguesa de Ginecologia – Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-vulvovaginal. Consenso sobre infeção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo do útero vulva e vagina 2014. 2014.
  18. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020. p. 579–83.
  19. Armaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol*. 2015 Dec 1;39:5139–52.
  20. Centro de Oncologia Prof. Doutor José Conde. Relatório de Atividades 2021. <https://portal.azores.gov.pt/documents/37454/deb301cf-e881-3390-9175-ed4777b7ff11>. 2022.
  21. Serviço Nacional de Saúde. Direção-Geral da Saúde, Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Avaliação e Monitorização dos Rastreamentos Oncológicos Organizados de Base Populacional 2019/2020 [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 10]. Available from: <https://www.ffms.pt/sites/default/files/2022-07/i028766.pdf>
  22. Secretaria Regional da Saúde e Desporto, Jornal Oficial da Região Autónoma dos Açores nº 49 I série. Despacho nº 508/2021 de 11 de março 2021. 2021.
  23. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition—Summary Document. *Annals of Oncology*. 2010 Mar 1;21(3):448–58.

24. Diário da República. Despacho n.º 8254/2017, de 21 de setembro [Internet]. Diário da República n.º 183/2017, Série II de 2017-09-21. 2017 [cited 2023 Feb 18]. p. 20788–9. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/8254-2017-108189401>
25. Direção Regional da Saúde Região Autónoma dos Açores. Protocolo de colaboração único. Programa organizado de rastreio do cancro do colo do útero nos Açores (ROCCA). 2019.
26. Centro de Oncologia dos Açores Prof. Doutor José Conde. Manual executivo do ROCCA. Governo do Açores e Centro de Oncologia dos Açores Prof. Doutor José Conde. 2010.
27. Instituto de Administração da Saúde. Madeira passa a ter Centro de Rastreio [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://iasaude.pt/index.php/informacao-documentacao/comunicacao-social/recortes-de-imprensa/6346-madeira-passa-a-ter-centro-de-rastreio>
28. Nunes MF. Fatores associados à não-adesão ao rastreio do cancro do colo do útero em Portugal: análise dos dados do inquérito Nacional de Saúde de 2014 [Internet]. [Lisboa]: Universidade Nova de Lisboa; 2019 [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://run.unl.pt/handle/10362/91475>
29. Ferreira M, Ferreira S, Ferreira N, Andrade J, Duarte J. Adesão ao Rastreio do Cancro do Colo do Útero e da Mama da Mulher portuguesa. [Viseu]: Instituto Politécnico de Viseu; 2014.
30. Patrícia J, Ramos P. Adesão ao rastreio do cancro do colo do útero: papel da empatia do Médico de Família. [Coimbra]: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2017.
31. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 3rd edition. Springer; 2015. 103–190 p.
32. Moriarty AT, Clayton AC, Zaleski S, Henry MR, Schwartz MR, Eversole GM, et al. Unsatisfactory Reporting Rates: 2006 Practices of Participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Gynecologic Cytology. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2023 Feb 19];133(12):1912–6. Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/133/12/1912/460637/Unsatisfactory-Reporting-Rates-2006-Practices-of>
33. Amorim R, Moutinho JAFM. Auto-colheita do teste do HPV como método de rastreio do cancro do colo do útero. [Covilhã]: Universidade da Beira Interior; 2020.
34. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. Vol. 27, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2021. p. 1083–95.
35. Haedicke J, Iftner T. A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. Vol. 76, Journal of Clinical Virology. 2016.