

Bases epidemiológicas para avaliação de diferentes programas de *screening*

Sue Moss*

(Traduzido pela equipe técnica do Pro-Onco.)

Eu penso que este é um encontro de grande importância, assim como também é de grande importância o assunto a ser discutido.

Há um grande número de países nos quais ainda não existe a organização adequada de um programa de *screening* do câncer da cérvix uterina, inclusive o meu próprio país, e se vocês, até o término deste encontro, chegarem a um consenso de como concentrar esforços para seu próprio programa, já será um grande avanço.

Não há dúvida de que o *screening* do câncer cervical pode ser efetivo na redução da incidência e da mortalidade da doença invasiva como mostram os resultados de programas de *screening* organizados corretamente. (Tab. 1).

Não há dúvida de que o *screening* do câncer cervical pode ser efetivo na redução da incidência e da mortalidade da doença invasiva, como mostrou os resultados de programas de *screening* organizados corretamente (Tab. 1).

Este é um exemplo de Aberdeen, na Escócia (Fig. 1), que mostra a tendência do câncer cervical invasivo através de um período de tempo, iniciado em 1948 até meados da década de 1970. Um programa de *screening* organizado centralmente foi introduzido no início da década de 60, e vocês podem ver que a taxa de incidência da doença invasiva caiu drasticamente a partir desta época. E isto ocorreu para todas as idades, e em mulheres abaixo de 60 anos; a taxa de incidência não caiu para mulheres com idade acima de 60 anos. Há diversos outros países, por exemplo, os da Escandinávia, em que efeitos semelhantes foram observados.

Contudo, para fundamentar a questão da frequência e das idades em que deveríamos fazer o *screening*, é importante saber o risco para a mulher, individualmente, após um exame citológico negativo, e sobre isto há poucos dados disponíveis.

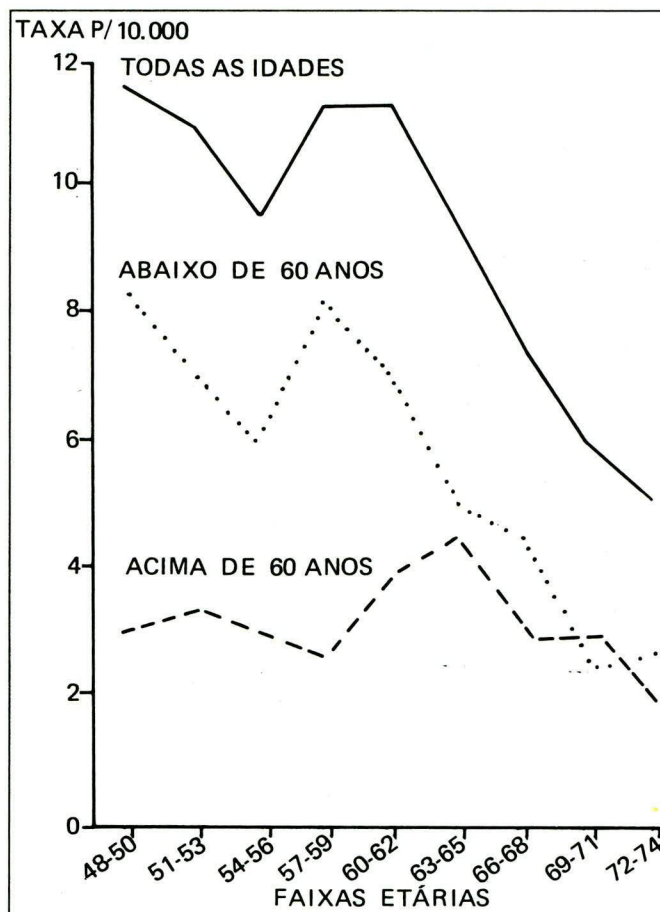


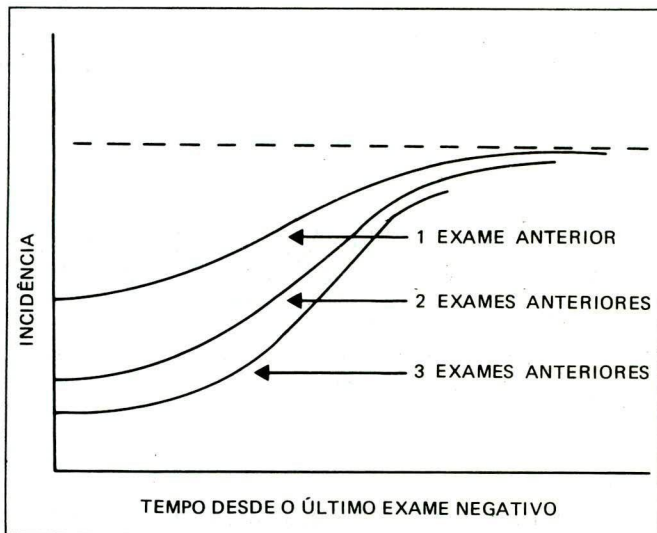
Figura 1. Câncer cérvico-uterino. Queda da incidência. Cidade de Aberdeen

Na situação atual, onde está claro que *screening* funciona, não é mais possível conduzir estudos controlados. Então, a alternativa é usar dados disponíveis a partir de diferentes programas de rastreamento para tentar estimar as variáveis que precisamos considerar.

Tabela 1. Efeitos das diferentes orientações de *screening* na incidência do câncer cervical em mulheres nas idades de 20 a 64 anos.

Programa de <i>screening</i>	Taxa cumulativa/ 10 ⁵ mulheres	Redução na incidência (%)	N.º de testes	N.º de casos prevenidos/10 ⁵
Nenhum <i>screening</i>	1.575			
<i>Screening</i> a cada cinco anos				
Idades: 20 a 64 anos	258,6	84	9	146
25 a 64 anos	287,8	82	8	161
35 a 64 anos	480,9	70	6	182
<i>screening</i> a cada ano - idades 20-34 anos, e, após, a cada cinco anos idades 35-64 anos	233,4	85	21	64
<i>screening</i> nas idades de 25, 26 e 30 anos, e após a cada 5 anos	275,4	83	9	144
<i>screening</i> a cada três anos: Idades: 20-64 anos	138,9	91	15	96
25-64 anos	161,8	90	13	109
35-64 anos	354,9	78	10	122
<i>screening</i> a cada ano - idades 20-34 anos, e, após, a cada três anos, idades 35-64 anos	132,0	92	25	59
<i>screening</i> nas idades 25, 26 e 29 anos, e após a cada três anos	157,4	90	14	101
<i>screening</i> a cada ano - idades 20-64 anos	105,2	93	45	33

Fonte: IARC Wk. Gp. 1986

**Figura 2.** Incidência prevista após um ou mais esfregaços negativos, presumindo sensibilidade 100% (de Walter e Day, 1983)

A Fig. 2 mostra o risco de desenvolver câncer invasivo após um exame negativo, para tentar decidir com

que frequência nós queremos fazer o *screening*. O importante é como o risco de desenvolvimento da doença varia com o aumento do tempo após um exame negativo. Supondo uma mulher que tenha tido só um exame anterior, então logo após o exame o risco de desenvolver a doença é altamente dependente da sensibilidade do teste citológico. Por exemplo, os casos levantados na Fig. 2 tenderão a ser falso-negativos de um teste de *screening*. Serão casos em que o esfregaço poderia ter sido detectado, mas não foi, e com o passar do tempo, desde o esfregaço negativo, serão mais casos levantados de nova doença, e a taxa de incidência aumentará gradualmente até atingir a mesma taxa de mulheres que nunca tinham sido examinadas. Após dois ou mais exames negativos, a possibilidade de um esfregaço falso-negativo e um caso originado de um resultado falso-negativo é muito menor, pois a possibilidade de um caso estar errado após dois exames sucessivos é baixa. Assim, logo após um esfregaço negativo o risco é baixo, mas, novamente com o passar do tempo, o risco de desenvolver doença invasiva aumentará, agora de acordo com as taxas dos novos casos de câncer desenvolvidos. É um aumento gradual do risco com o tempo, após um exame negativo que nós gostaríamos de tentar quantificar.

Os dados acima (Tabela 2) resultam de um estudo em colaboração, conduzido pela Agência Internacional para Pesquisa do Câncer, que é parte da Organização Mundial da Saúde. Estou trabalhando nestes dados com o Dr. Nick Day, no IARC, em Lyon. Este estudo mostrou dados de um grande número de países participantes, todos da Europa ou da América do Norte. O fato importante é perceber que existirão grandes diferenças entre os programas de *screening* nestes países. Eles foram conduzidos em diferentes épocas, iniciados com a Suécia ou Manitoba em princípio dos anos 60 e de lá para os anos 70 e 80, variando o número de casos entre os centros. Os programas variavam de maneira como o *screening* era organizado dentro do país; em alguns casos havia um laboratório central que seria responsável pelo processamento de todos os esfregaços do programa, que torna a organização muito fácil. Eles também variavam na total e correta organização do registro do câncer e no seguimento de toda a população. Então vocês podem ver que em alguns centros fizemos estudos de corte. Estes eram países onde havia um bom registro de câncer e nós estávamos confiantes do conhecimento de todos os casos de carcinoma cervical captados naquela população. Em outros locais onde usamos uma análise caso-controle havia um registro de câncer menos completo, mas ainda pegamos casos de doença invasiva e usamos um caso-controle aproximado para fazer a análise.

Vocês não precisam se preocupar muito em relação ao exposto nesta tabela (Tabela 3). O que fizemos em cada centro foi calcular a proteção relativa contra o câncer cervical, isto é, a proteção contra a incidência da doença invasiva. A proteção relativa é simplesmente o inverso do risco relativo. É exatamente uma outra maneira de abordar o risco relativo. E calculamos a proteção relativa após um único esfregaço negativo e após dois ou mais esfregaços negativos em diferentes períodos de tempo após um exame negativo. E para cada centro isto foi comparado com o risco da mulher que nunca foi examinada, dentro daquela população ou, alternativamente, com uma população similar em um período de tempo anterior, ou população numa área geográfica adjacente. Não irei apresentar todos os resultados detalhados, mas o que encontramos foi que havia muitas variações entre diferentes países na proteção após um único esfregaço e muito menor variação após dois ou mais esfregaços. É exatamente isto que se percebe vendo os dados de dois centros e vocês podem ver que a proteção em ambos os casos cai com o tempo, após um esfregaço negativo. Em um ano não havia

casos de doença invasiva após um esfregaço negativo; observar que abaixo de 10 anos ou mais há ainda uma discreta proteção.

Após dois ou mais esfregaços, novamente a proteção cai com o passar do tempo. Mas, como eu disse, entre países havia uma considerável variação após um único esfregaço, que tenderia a sugerir que era causada pelas diferenças da sensibilidade do *screening* em diferentes países e a organização dos programas, embora após dois ou mais exames negativos tenha havido muito menos variação, o que faz crer que a história natural subclínica da doença não varia entre países. A Figura 2 mostra o aumento gradual do risco após dois ou mais esfregaços. Portanto, não há grande diferença quanto à história natural da doença entre os países que nós observamos.

Então, o que fizemos (Tabela 4) foi combinar os dados de diferentes programas de *screening* por tempo, a partir de dois ou mais exames negativos, calculada a proteção relativa e comparada com uma população nunca submetida a um *Screening*. Pode-se ver que dentro de um ano, a partir de um esfregaço negativo, há uma proteção relativa de 15, caindo gradualmente com o transcorrer do tempo; após dois a três anos cai para 8; após cinco a seis anos, para 3,6; após 10 anos cai aproximadamente para 1, mas por essa época os números são muito pequenos para serem considerados.

Outra coisa que realizamos, à qual eu retornarei mais tarde, se houver tempo, é considerar os dados em diferentes grupos de idade. Isto porque há alguma controvérsia quanto ao fato de que a história natural da doença e a velocidade com que ela progride variam com a idade; e há os que falam que em mulheres jovens a doença está evoluindo rapidamente. Infelizmente neste estudo nós tivemos poucos dados em mulheres mais jovens, mas mostraremos que não havia nenhuma prova de diferença entre os dois grupos de idade. Se houver tempo, gostaria de retornar a este assunto.

Mas o que fizemos foi usar os dados de centros combinados para tentar estimar a redução percentual na taxa cumulativa de câncer cervical invasivo, que foi alcançada com várias freqüências de *screening* (Tabela 5), considerando que um exame anterior foi realizado, que o primeiro exame é feito aos 35 anos, e também o número de testes que seriam realizados para cada freqüência de *screening*, entre as idades de 35 e 65 anos. Outro ponto importante sobre este prognóstico é que eles consideram que o comprometimento com o programa de *screening* é de 100%. Só se consegue esta redução se o programa cobrir integralmente a população-alvo.

Pode-se ver que, nestas circunstâncias (Tabela 5), *screening* a cada 3 anos reduziria a taxa de doença invasiva em cerca de 90%, se pudesse cobrir toda a população a cada 3 anos. O importante é que em um *screening* a cada dois anos não há muita diferença de redução na taxa cumulativa, e, ainda, cada mulher teria um total de 5 exames extras, e estes exames extras só reduzem a percentagem de doença invasiva em 1% (Tabela 5). E mais: rastreamento a cada ano

fará com que se tenha um total de 20 exames extras por mulher. Então, se a diferença entre um *screening* a cada três anos e a cada ano é muito pequena, vocês não ganharão muito com um *screening* anual. Mesmo rastreamento a cada 5 anos, se vocês atingissem toda a população, reduziria a taxa de doença invasiva em cerca de 84%; e até mesmo 10 anos, embora, como eu disse, os dados para este intervalo de tempo sejam ainda escassos.

Tabela 2. Estudo da IARC: Centros Participantes.

Regiões	Anos	Tipo de estudo	N.º de casos
Toronto	1973-76	caso-controle	156
Islândia	1969-84	caso-controle c/corte	101
Aberdeen	1968-83	caso-controle c/corte	85
Genebra	1970-76	caso-controle	186
Milão	1978	caso-controle	121
Suécia	1967-80	corte	446
Maribo Co.	1966-82	corte	53
Ostfold Co.	1959-82	corte	73
British Columbia	1969	corte	68
Manitoba	1969-74	corte	86

Tabela 3. Proteção relativa contra o câncer cervical para mulheres com esfregaços negativos, em termos da história de *screening* prévio (número de casos entre parênteses).

Tempo decorrido desde o último esfregaço negativo (meses)	Aberdeen (85)	Islândia (101)
Proteção relativa após um esfregaço negativo		
0-11	0,0 (0)	0,0 (0)
12-23	0,0 (0)	4,9 (1)
24-35	5,7 (2)	1,7 (6)
36-47	3,5 (2)	1,1 (5)
48-71	2,5 (13)	1,3 (13)
72-119	1,6 (7)	2,6 (5)
120 +	1,13 (13)	0,6 (12)
Nunca rastreadas	1,0 (26)	1,0 (42)
Proteção relativa após dois ou mais esfregaços negativos		
0-11	0,0 (0)	9,6 (2)
12-23	10,9 (2)	11,3 (3)
24-35	7,0 (3)	8,1 (4)
36-47	3,5 (6)	10,3 (3)
48-71	8,0 (5)	4,6 (7)
72-119	1,7 (3)	1,5 (3)
120 +	1,7 (3)	0,4 (4)
Nunca rastreadas	1,0 (26)	1,0 (26)

Tabela 4. Sumário das proteções relativas, valores das médias geométricas dos centros.

Tempo desde o último esfregaço negativo (meses)	Proteção relativa (n.º de casos entre parênteses) (%)	95% de certeza nos intervalos
0-11	15,3 (25)	10,0-22,6
15-23	11,9 (23)	7,5-18,3
25-35	8,0 (25)	5,2-11,8
36-47	5,3 (30)	3,6-7,6
48-59	2,8 (30)	1,9-4,0
60-71	3,6 (16)	2,1-5,9
72-119	1,6 (6)	0,6-3,5
120 +	0,8 (7)	0,3-1,6

*Baseados somente nos gráficos de Aberdeen e Islândia

Fonte: IARC Wk. Gp. 1986

Tabela 5. Percentagem de redução na taxa cumulativa de câncer cervical invasor na faixa de 35-65 anos, com diferentes freqüências do *screening*.

Freqüência do <i>screening</i>	% de redução na taxa cumulativa*	N.º de testes
1 ano	93,3	30
2 anos	92,5	15
3 anos	91,4	10
5 anos	83,9	6
10 anos	64,2	3

*Considerando que um exame ocorreu aos 35 anos, e que outro havia sido anteriormente realizado.

Fonte: IARC Wk. Gp. 1986