Femina
ARTIGO DE REVISÃO

Frequência de neoplasia intraepitelial cervical e papilomavírus humano na região Sul do Brasil: um estudo retrospectivo

Frequency of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus in southern Brazil: a retrospective study

Juliana Barros[1], Letícia Falkenbach da Costa[2], Morgana Fernandes[3], Djuli Hermes[1], Bruna Amorin[4], Simone Lysakowski[2,5]

Descritores

Saúde pública; Neoplasia intraepitelial cervical; HPV; Infecções por papilomavírus; Doenças sexualmente transmissíveis

Keywords

Public health; Cervical intraepithelial neoplasia; HPV; Papillomavirus infections; Sexually transmitted diseases

RESUMO

O artigo tem o objetivo de determinar a frequência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e de papilomavírus humano (HPV) no Rio Grande do Sul (RS). Tratou-se de um estudo retrospectivo, em que se analisou a frequência de NIC e de HPV no RS durante o período de janeiro de 2015 a junho de 2018. Foram analisados 1.249 laudos histopatológicos de colo uterino, tendo sido possível observar na análise global que a maioria dos casos se manteve estável (183 casos), porém 107 progrediram em um nível. Dos 64 casos de NIC I em 2015, 12 apresentaram a presença de HPV; em 2016, 19 casos de NIC I, e todos com HPV; em 2017 teve uma diminuição de casos de NIC I mais HPV (12 casos). Até junho de 2018, apenas 2 casos de HPV foram registrados. Com este estudo, ficou evidente que, na população estudada, houve diminuição no número de casos de NIC (22%), o que pode estar relacionado a campanhas e incentivo aos cuidados com a saúde e prevenção.

ABSTRACT

The article aims to determine the frequency of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and human papillomavirus (HPV) in Rio Grande do Sul (RS). This was a retrospective study, in which the frequency of CIN and HPV in RS, from January 2015 to June 2018, was analyzed. 1,249 cases of histopathological reports of the cervix were analyzed, being It is possible to observe in the global analysis that the majority of cases remained stable (183 cases), but 107 progressed at one level. Of the 64 cases of CIN I in 2015, 12 presented the presence of HPV, in 2016, 19 cases of CIN I, and all with HPV, in 2017 there was a decrease in cases of CIN I plus HPV (12 cases). As of June 2018, only 2 cases of HPV have been reported. With this study it was evident that in the studied population there was a decrease in the number of CIN cases (22%), which may be related to campaigns and incentives to health care and prevention.

Submetido:
07/05/2020

Aceito:
10/08/2020

1. Centro Universitário Ritter dos Reis, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil.
3. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Faculdade Inedi, Cachoeirinha, RS, Brasil.
5. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Conflito de interesses:
Nada a declarar.

Autor correspondente:
Juliana Barros
Rua Orfanotrófio, 555, Santa Tereza, 90840-440, Porto Alegre, RS, Brasil.
julianabarros30@gmail.com

INTRODUÇÃO

As lesões intraepiteliais escamosas (SIL) são anormalidades no epitélio que podem ser vistas no esfregaço vaginal. Na lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), observa-se, histologicamente, 1/3 do epitélio ocupado

por células basais indiferenciadas, enquanto na lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), do tipo moderada, encontra-se a displasia atingindo 2/3 inferiores do epitélio, e no tipo de lesão severa encontram-se 3/3, ou seja, toda a espessura do epitélio ocupada por células basais indiferenciadas. Essas lesões estão intimamente associadas à infecção pelo papilomavírus humano (HPV).[1]

A LSIL ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC I), morfologicamente, apresenta um citoplasma maduro, eosinofílico ou basofílico, dependendo da maturação da célula, seu núcleo é aumentado, podendo apresentar binucleação ou multinucleação, expressa irregularidade na membrana nuclear e apresenta a relação núcleo/citoplasma elevada. A maior parte dos casos é eliminada espontaneamente, sendo alguns classificados como persistentes, devido ao fato de não apresentarem regressão e nem progressão da lesão, tendo uma pequena parte que progride para HSIL.[2]

A HSIL abrange a NIC II e III, tendo alterações mais enfatizadas e contendo algumas características adicionais, sendo consideradas lesões pré-malignas.[3] Existe uma grande imaturação celular no diagnóstico histológico, já na citologia é expressado pela relação núcleo/citoplasma. As células são mais isoladas e monocamadas, o citoplasma apresenta-se denso, com predominância basofílica, sua membrana nuclear tem grande irregularidade e a relação núcleo/citoplasma é alta.[4]

O HPV é considerado um vírus relativamente pequeno, que se restringe ao epitélio, possuindo tropismo pela pele e mucosa.[5] Atualmente, sabe-se da existência de mais 150 tipos diferentes de HPV; em torno de 40 tipos infectam a região anogenital.[6]

Os tipos de HPV são classificados em baixo risco e alto risco, e a diferenciação está na integração ou não ao DNA celular. Os de baixo risco não apresentam integração ao DNA celular, sendo os tipos 6 e 11 prevalentes, os quais são encontrados em 90% dos casos de condilomas genitais (verrugas genitais). Já os de alto risco apresentam integração ao DNA celular; nesta classe podemos destacar os tipos 16 e 18 como prevalentes, que se mostram presentes em 70% dos casos de câncer de colo de útero (CCU).[5,7]

A principal forma de contágio do vírus é por meio da relação sexual, então são maneiras de prevenção o uso do preservativo e a vacinação. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou e registrou duas vacinas contra o vírus: a quadrivalente, que abrange proteção contra os tipos mais prevalentes de baixo e alto grau (6, 11, 16 e 18), e a bivalente, que engloba os tipos de alto grau (16 e 18).[6]

Com aproximadamente 570 mil casos novos por ano no mundo, o CCU é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres, responsável por 311 mil óbitos por ano, sendo a quarta causa mais frequente de morte por câncer em mulheres.[7]

No Brasil, em 2017, ocorreram 6.385 óbitos por essa neoplasia, representando uma taxa de mortalidade por esse câncer de 5,14/100 mil mulheres. É a terceira localização primária de incidência e de mortalidade por câncer em mulheres no país, sem considerar tumores de pele não melanoma.[7]

Este estudo teve como objetivo avaliar a frequência da neoplasia intraepitelial cervical e do HPV no estado do Rio Grande do Sul (RS), possibilitando também conhecer a epidemiologia estadual desses casos, bem como a porcentagem de regressão e progressão da doença.

MÉTODOS

Os dados foram obtidos em um Laboratório Público de Citopatologia situado em Porto Alegre, no estado do RS, que recebe todos os exames citopatológicos realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no estado.

Foram avaliados os exames citopatológicos realizados em mulheres com idades entre 17 e 63 anos, no período de 2015 a 2018, provenientes do RS, totalizando 34 municípios que foram atendidos pelo laboratório. Foram considerados somente os exames de pacientes atendidas pelo SUS.

As variáveis selecionadas para este estudo, além da idade e procedência, foram: raça/cor, grau da neoplasia intraepitelial cervical (NIC I, NIC II e NIC III) e progressão e regressão da infecção pelo HPV, ou seja, foi avaliado o desenvolvimento das lesões intraepiteliais. Esses dados foram obtidos por meio da análise das requisições, laudos de citopatológicos e sistema de cadastramento de usuários do SUS (CadSUS) e compilados para posterior análise.

Foram utilizadas as seguintes técnicas de análise descritiva: média, mediana e gráfico de barras. Os níveis de progressão foram considerados com uma relação de ordem de gravidade da doença, em que 1 – SEM (ausência da patologia); 2 – NIC I (lesão de baixo grau); 3 – NIC II (lesão de alto grau) e 4 – NIC III (leão de alto grau).

Para análise da evolução da neoplasia ao longo do tempo em relação à população estudada, compararam-se os laudos constatados nas consultas (requisição) e os resultados da biópsia, identificando a frequência e a porcentagem dela. Foi criada uma variável categórica com seis possibilidades de classificação: "-2" – Regrediu dois níveis; "-1" – Regrediu um nível; "0" – Manteve-se estável; "1" – Progrediu um nível (NIC I); "2" – Progrediu dois níveis (NIC II); "3" – Progrediu três níveis (NIC III). A ferramenta utilizada foi o *software* estatístico "R", versão 3.5.1.

Os dados coletados obedeceram às normas de confidencialidade exigidas, estando de acordo com a resolução de ética em pesquisa da Organização Mundial da Saúde nº 466, de dezembro de 2012, e autorizados para uso pelo Laboratório de Patologia e o projeto aprovado pelo comitê de ética sob nº 3.017.687.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2015 a junho de 2018, foram emitidos pelo laboratório 1.249 laudos histopatológicos de colo uterino, provenientes de paciente atendidas pelo SUS do RS. Dessas, 414 tiveram um laudo positivo para NIC, tendo como mediana de idade 34 anos (17 mínima e 63 máxima). Dos municípios com laudos analisados, a que teve maior frequência foi Porto Alegre, com total de 52 casos, seguido do município de Três de Maio, com 51 casos, e de Alvorada, com 50 casos. A figura 1 descreve a frequência de indivíduos de acordo com a sua procedência, destacando as nove cidades com maior presença de casos.

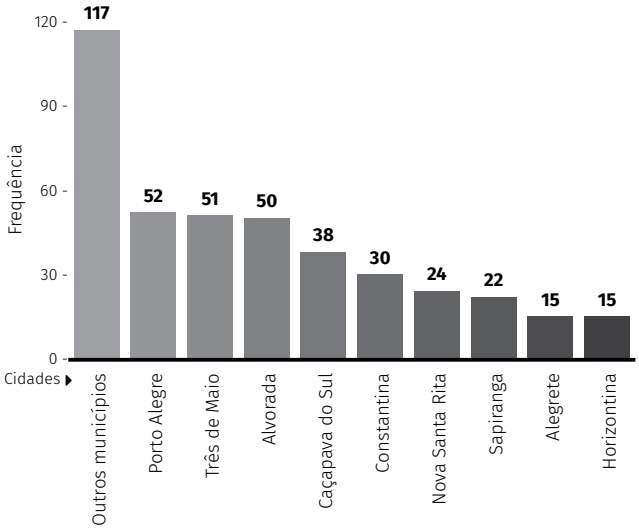

Figura 1. Frequência de indivíduos com NIC nas 9 regiões com maior frequência no RS no período em estudo

No ano de 2015, foram 121 casos de NIC, em 2016, outros 135 casos, em 2017, mais 102 casos e, em 2018, outros 56 casos, considerando que nesse último ano foram analisados os laudos até o mês de junho. Dos 414 casos de NIC no período em estudo, 291 (70,2%) declaram-se da raça branca, 13 (3,1%), afrodescendentes e 110 (26,5%) não se declararam quanto à raça. Na figura 2, o primeiro gráfico retrata a evolução da doença em todo o período estudado, e nos gráficos subsequentes é manifestado o desenvolvimento por ano. É possível observar na análise global, entre 2015 e 2018, que 183 casos (44,20%) se mantiveram estáveis, porém 107 casos (26%) progrediram em um nível.

Ao analisar a progressão, isoladamente, nos anos de 2015 e 2016, observou-se o aumento de um nível da doença, que ocorreu em 33 casos no ano de 2015 e em 40 casos no ano seguinte. Quando comparados, isoladamente, os anos de 2016 e 2017, identificou-se um decréscimo de 21 casos. Em 2018, até o mês de junho, foram registrados 13 casos.

Em relação à regressão de um nível da doença, alguns casos também puderam ser constatados – foram 13, 4, 7 e 2 casos nos anos de 2015, 2016, 2017 e 2018, respectivamente. Com exceção do ano de 2015, em todos os anos avaliados houve uma progressão no número de casos.

A tabela 1 expõe um laudo de critério evolutivo das pacientes em relação ao constatado na consulta (requisição) e o resultado da biópsia, mostrando a frequência e a porcentagem dela. Em todos os anos, o resultado da biópsia mostrou uma maior frequência de casos, comparado com a requisição, independentemente do grau da neoplasia.

Os casos confirmados de NIC com a presença de HPV foram distribuídos anualmente, conforme tabela 2.

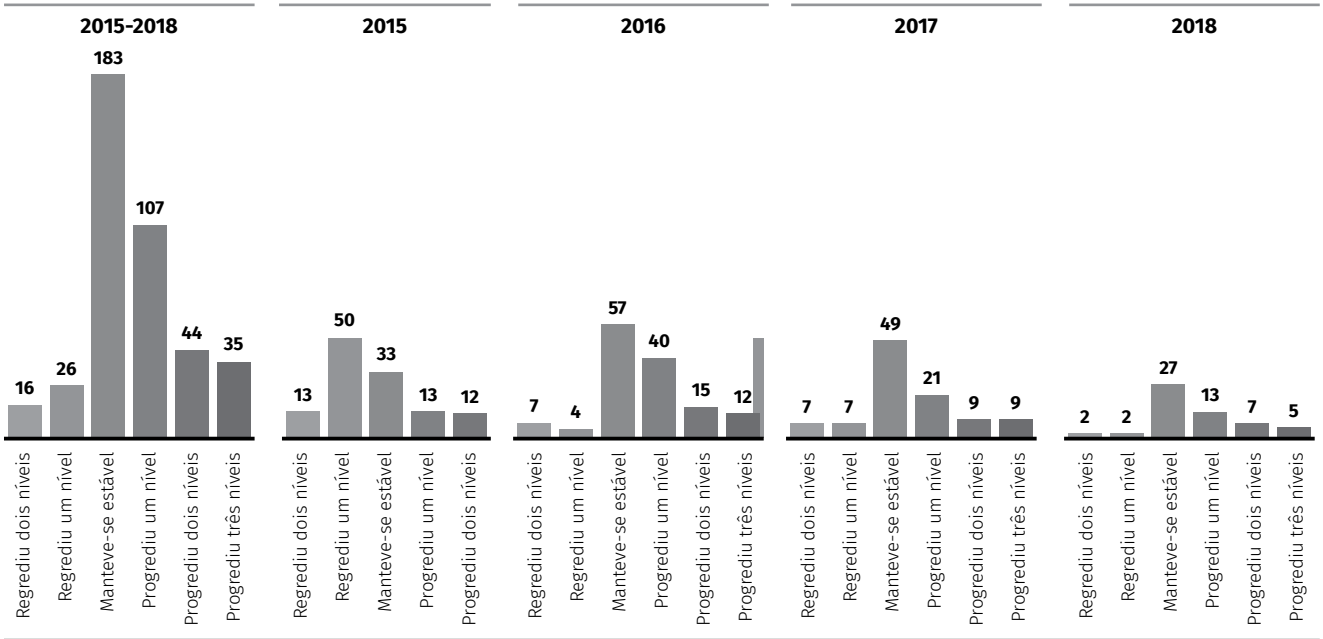

Figura 2. *Status* de evolução da NIC RS para todo o período (2015-2018) e isoladamente a cada ano

Tabela 1. Frequência anual de neoplasia constatada pela requisição e pelo resultado da biópsia

		f (%) NIC I	f (%) NIC II	f (%) NIC III	f (%) SEM
2015	Requisição	41 (0,33)	11 (0,09)	24 (0,19)	45 (0,37)
	Resultado	64 (0,52)	18 (0,14)	39 (0,32)	0 (0,00)
2016	Requisição	53 (0,39)	4 (0,02)	30 (0,22)	48 (0,35)
	Resultado	77 (0,57)	12 (0,08)	46 (0,34)	0 (0,00)
2017	Requisição	41 (0,40)	7 (0,06)	32 (0,31)	22 (0,21)
	Resultado	50 (0,49)	10 (0,09)	42 (0,41)	0 (0,00)
2018	Requisição	18 (0,32)	6 (0,10)	16 (0,28)	16 (0,28)
	Resultado	23 (0,41)	8 (0,14)	25 (0,44)	0 (0,00)

F: frequência; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; SEM: ausência de patologia.

Foi possível observar o aumento na idade mediana das mulheres, bem como a diminuição dos casos de NIC.

DISCUSSÃO

O CCU é um importante problema de saúde pública em decorrência da crescente exposição a fatores de risco e modificação de hábitos de vida da população.[8] De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (Inca), para 2020 são esperados 16.590 casos novos, com um risco estimado de 12,6 casos a cada 100 mil mulheres.[7]

Foram analisados 1.249 laudos histopatológicos de colo uterino de mulheres provenientes de cidades do RS. Desses, 414 (33,1%) apresentaram um laudo positivo para NIC em todo o período de estudo (2015-2018). Com esta análise, percebemos que as campanhas de prevenção ainda não são efetivas e difundidas para a sociedade, tornando escassa a divulgação da importância de realização do exame preventivo periodicamente, uma vez que ainda existe um grande número de pessoas progredindo pelo menos um nível da doença a cada ano (26%).

Os resultados do presente estudo exibiram uma maior frequência de NIC I em todos os anos (Tabela 1), porém os dados da frequência de NIC III do ano de 2015 (39 casos), comparado com o ano de 2018 (25 casos), apresentam uma proporção similar, considerando que o tempo de estudo em 2018 foi reduzido em seis meses, corroborando o estudo de Reis *et al.*,[9] que afirma que as taxas de câncer de colo uterino não apresentam uma baixa significativa ao longo dos anos.

Apesar de muitas dessas lesões poderem regredir espontaneamente, sua probabilidade de progressão é maior, justificando seu tratamento. As mulheres que desenvolvem infecção persistente por HPV do tipo 16 têm cerca de 5% de risco de desenvolverem NIC III ou lesão mais grave em três anos e 20% de risco em 10 anos.[10] Dos 1.249 laudos analisados, 183 casos (15%) se mantiveram estáveis e não houve progressão e nem regressão da doença, 107 pacientes (8,5%) progrediram em um nível e 44 (3,5%) progrediram em dois níveis, em comparação com 26 pacientes (2%) que regrediram um nível. Sendo o Brasil um país desenvolvido e que possui um programa de rastreamento do colo do útero desde 1998,[10] o índice de regressão da doença deveria ser mais alto. Esses resultados demonstram que a cobertura do exame preventivo é insuficiente, mostrando uma ineficácia das ações governamentais.

Neste trabalho, pode-se constatar que a maioria dos casos de HPV está relacionada com uma idade inferior a 25 anos. Esses achados corroboram um estudo feito com mulheres asiáticas que mostrou que a prevalência de HPV ocorre entre mulheres jovens com idade entre 21 e 24 anos.[11] Outros estudos também mostraram a correlação da idade, afirmando que iniciar precocemente a atividade sexual e ter múltiplos parceiros se mostram como fortes fatores de risco, não só para a infecção pelo HPV, mas também para a NIC.[12,13]

Um estudo feito recentemente no Brasil[14] mostrou a prevalência do HPV em diversas regiões do país, comprovando que as taxas de HPV estão cada vez mais altas. A amostra foi composta por 6.388 indivíduos; desses, 82,4% eram mulheres com idade média de 21,6 anos. A prevalência estimada de HPV foi de 54,6%, sendo o HPV de alto risco para o desenvolvimento de câncer presente em 38,4% dos participantes.[14]

Há uma estimativa de que 50% das pessoas deverão ser infectadas pelo HPV ao menos uma vez na vida.[15] A vacina do HPV vem sendo oferecida pela rede pública de saúde, com o esquema básico de duas doses com

Tabela 2. Casos de NIC I com presença de HPV, por ano, número de casos e idade

Ano	Casos de NIC	HPV n (%)	Mediana de Idade (anos)
2015	64	12 (19)	20
2016	77	19 (25)	21
2017	50	12 (24)	24
2018 (1º Sem)	23	2 (9)	43

intervalo de seis meses para meninas de 9 a 14 anos, a qual é da classe quadrivalente e abrange os tipos mais prevalentes.[6] Estima-se que 118 milhões de mulheres entre 10 e 20 anos de idade tenham sido alvo de programas de vacinação contra o HPV no mundo, mas apenas 1% delas está em países menos desenvolvidos.[16]

Dados do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) apontam que em 2014, no Brasil, 108% de meninas realizaram a primeira dose da vacina, porém apenas 64% delas retornaram ao posto de vacinação após os seis meses para a segunda dose,[17] não sendo efetiva, assim, a imunização. Supõe-se que há um certo preconceito ou falta de conhecimento sobre o assunto dos pais, talvez pelo fato de a vacina ser oferecida no início da adolescência, o que, para muitos, induziria ao início da vida sexual, fazendo com que a adesão seja diminuída e as taxas de infecção venham aumentado.[18]

CONCLUSÃO

O estudo sugere que os laudos de anatomopatológico e citológico emitidos pelo laboratório que atende às coletas do SUS do RS podem, ainda, apresentar déficit quanto ao apontamento da presença de HPV nos anos em estudo, o que pode servir de alerta para a evolução dessa patologia no CCU. Para que sigamos com a diminuição dos casos, é importante que os profissionais de saúde reflitam sobre as melhores estratégias para difundir as informações inerentes às doenças apresentadas, que têm como público, em sua grande maioria, mulheres jovens. Além disso, a implementação de ações e campanhas efetivas em escolas e universidades se mostra fundamental para atingir esse público.

REFERÊNCIAS

1. McKee GT. Citopatologia. Porto Alegre: Artes Médicas; 2001.
2. Eurocitulogy. Anormalidades de células escamosas do colo do útero: lesão intraepitelial escamosa (SIL) [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 9]. Available from: https://www.eurocytology.eu/pt/course/1289
3. Khieu M, Butler SL. High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 2017 [cited May 10]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430728/
4. Eurocitology. Lesão intraescamosa de alto grau (HSIL) [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 2]. Available from: https://www.eurocytology.eu/pt/course/1297
5. Consolaro MEL, Maria-Engler SS. Citologia clínica cervico-vaginal: texto e atlas. São Paulo: Roca; 2012.
6. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Perguntas frequentes: HPV [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 12]. Available from: https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/hpv
7. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Controle do câncer do colo do útero: conceito e magnitude [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 12]. Available from: https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/conceito-e-magnitude
8. Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. Cad Saúde Pública. 2009;25(5):953-64. doi: 10.1590/S0102-311X200900050000
9. Reis AAS, Monteiro CD, Paula LB, Santos RS, Saddi VA, Cruz AD. Papilomavírus humano e saúde pública: prevenção ao carcinoma de cérvice uterina. Ciênc Saúde Coletiva. 2010;15 Suppl 1:1055-60. doi: 10.1590/S1413-81232010000700012
10. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Inca; 2011.
11. Polprasert W, Sawangdee Y, Porrapakham Y, Guo G, Sirirassamee B. Influences of socio-demographic and social context risk factors on labor force aged mortality from communicable disease. J Med Assoc Thai. 2006;89(6):854-63.
12. Murta EFC, Franca HG, Carneiro MC, Caetano MSSG, Adad SJ, Souza MAH. Câncer do colo uterino: correlação com o início da atividade sexual e paridade. Rev Bras Ginecol Obstet. 1999;21(9):555-9. doi: 10.1590/S0100-72031999000900009
13. Silva TT, Guimarães ML, Barbosa MIC, Pinheiro MFG, Maia AF. Identificação de tipos de papilomavirus e de outros fatores de risco para neoplasia intraepitelial cervical. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006;28(5):285-91. doi: 10.1590/S0100-72032006000500004
14. Associação Hospitalar Moinhos de Vento. Estudo epidemiológico sobre a prevalência nacional de infecção pelo HPV POP-Brasil: resultados preliminares. Porto Alegre: Associação Hospitalar Moinhos de Vento; 2017.
15. Okamoto CT, Faria AAB, Sater AC, Dissenha BV, Stasievski BS. Perfil do conhecimento de estudantes de uma universidade particular de Curitiba em relação ao HPV e sua prevenção. Rev Bras Educ Med. 2016;40(4):611-20. doi: 10.1590/1981-52712015v40n4e00532015
16. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017;141(4):664-70. doi: 10.1002/ ijc.30716
17. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de vacinação contra HPV: vacinômetro D1: Total Brasil 2014 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2018 Jun 25]. Available from: http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_14_C01.php
18. Osis MJD, Duarte GA, Sousa MH. Conhecimento e atitude de usuários do SUS sobre o HPV e as vacinas disponíveis no Brasil. Rev Saúde Pública. 2014;48(1):123-33. doi: 10.1590/S0034-8910.2014048005026