



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Rastreio do Cancro do Colo do Útero com Teste Primário de HPV em mulheres com menos de 30 anos

Daniela Filipa Barbosa Mateus

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho
Co-orientador: Doutor Vitor Manuel Branco e Silva Caeiro

Covilhã, maio de 2018

Dedicatória

Ao meu amor maior, os meus pais.

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor José Alberto Moutinho, pela disponibilidade, orientação, partilha de conhecimentos e, principalmente, por ter sido o motor que impulsionou este trabalho.

Ao Doutor Vítor Caeiro, pela oportunidade de trabalhar neste projeto.

À minha colega Sara, pelo apoio, pela companhia e por partilhar comigo esta aventura.

À Doutora Sara Nunes, pela generosidade, orientação e tranquilização durante todo o processo de análise estatística.

À Faculdade de Ciências da Saúde, pelas oportunidades de crescimento pessoal e profissional.

Aos meus pais, pela presença ativa no meu percurso académico e principalmente, pessoal. São o meu porto de abrigo. A eles devo tudo.

À minha avó Maria, por me acompanhar desde sempre, por acreditar em mim e por esta ser, também, a sua maior concretização.

À minha avó Maró, pelo carinho e pela preocupação.

À minha família, que sempre me acompanhou e me motivou.

Aos meus amigos, em especial, à Teresa, à Joana, à Lurdes e à Faria, pela amizade e por serem os meus pilares a quilómetros de distância.

À minha família da Covilhã, por serem isso mesmo, uma família. Apesar dos 6 anos muito exigentes, caminhar com vocês tornou esta jornada mais leve, mais enriquecedora e mais prazerosa.

À Covilhã e às pessoas que a tornam tão especial, obrigada por me acolherem.

Resumo

Introdução: Ao longo dos últimos anos, tem-se verificado, à semelhança do que se passa no resto da Europa, um aumento na incidência das doenças oncológicas em Portugal. O CCU é o 4º mais frequente e o 5º mais mortal, em Portugal no sexo feminino. A infeção por HPV é uma das infeções sexualmente transmissíveis mais frequentes, sendo a infeção persistente pelo HPV de alto risco uma condição necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento de lesões pré-invasivas e invasivas do CCU.

Foi publicado em Diário da República que o programa de rastreio do CCU se destina à população do sexo feminino com idade igual ou superior a 25 anos e igual ou inferior a 60 anos, através da realização do teste primário de rastreio de HPV, a realizar de 5 em 5 anos. No entanto, o Consenso da SPG aponta para a realização do teste rastreio de HPV apenas a partir dos 30 anos. Neste estudo, tendo em conta as recomendações da SPG, pretende-se avaliar se o rastreio do CCU através de teste de HPV primário, com citologia reflexa, em mulheres com menos de 30 anos apresenta características semelhantes ao rastreio efetuado em mulheres entre os 30 e 60 anos.

Metodologia: Neste estudo transversal e retrospectivo, autorizado pela Comissão de Ética da UBI e do CHCB, procedeu-se à consulta de processos clínicos. Foram analisados os dados resultantes de testes de HPV (com citologia reflexa nos resultados positivos) realizados a todas as mulheres entre Julho de 2012 e Agosto de 2017 no CHCB, num total de 6009 testes. Consideraram-se como critérios de inclusão: mulheres com idade inferior a 30 anos e mulheres com idades compreendidas entre os 30 e 60 anos. Foram excluídos deste estudo: mulheres com idade superior a 60 anos e casos em que o teste de HPV não foi processado. Utilizou-se como método de rastreio o teste de HPV Cobas®, com meio de transporte Surepath®.

Resultados: A taxa de prevalência de HPV foi superior nas mulheres com <30 anos. O tipo de HPV mais prevalente foi HPV outros e a percentagem de infeções múltiplas foi semelhante, nos dois grupos etários. Relativamente aos resultados da citologia reflexa, nas mulheres dos 30-60 anos, verificou-se um maior número de mulheres com lesões de alto grau (9%) comparativamente ao grupo <30 anos (5,6%). A maioria dos casos de positividade do teste de HPV não realizaram biópsia devido ao elevado número de citologias com resultado “NILM”. Nos casos em que foi realizada biópsia, nos primeiros 3 meses após teste de HPV positivo, a percentagem de displasias de alto grau foi superior no grupo etário dos 30 aos 60 anos (42,2%) quando comparada com a do grupo etário <30 anos (29,7%). Nos casos em que foi realizada biópsia no seguimento, verificou-se que desenvolveram displasia de alto grau 50% dos casos de mulheres <30 anos e 33,3% dos casos de mulheres entre os 30 e 60 anos.

Conclusão: Existem diferenças, entre as duas faixas etárias, relativamente às variáveis: taxa de prevalência de HPV, histologia nos primeiros 3 meses após teste de HPV positivo e diagnóstico histológico. Não foram encontradas diferenças significativas relativamente ao tipo de HPV mais prevalente, percentagem de infeções múltiplas e citologia reflexa.

Palavras-chave

cancro do colo do útero, HPV, teste de HPV, idade de rastreio cancro do colo do útero, ginecologia

Abstract

Introduction: Over the last few years, there has been an increase in the incidence of oncological diseases in Portugal, similarly to what has been happening in the rest of Europe. In Portugal, cervical cancer is the 4th most frequent and the 5th most deadly amongst women. HPV infection is one of the most common sexually transmitted infections, with persistent high-risk HPV infection being a necessary but not sufficient condition for the development of pre-invasive and invasive cervical cancer lesions.

It was published in *Diário da República* that the cervical cancer screening program is intended for the female population between the ages of 25 and 60, and that it should be performed through primary HPV screening test, every 5 years. On the other hand, the SPG Consensus only recommends the HPV screening test in women over the age of 30. In this study, we follow the recommendations of the SPG Consensus, and we intend to evaluate if cervical cancer screening by primary HPV test, with reflex cytology, in women under 30 presents similar results to the screening performed in women between the ages of 30 and 60.

Methodology: This transversal and retrospective study, authorized by the Ethics Committee of UBI and CHCB, was done through the consultation of clinical processes. Data from all the existing HPV tests (with reflex cytology on positive results) performed between July 2012 and August 2017 at CHCB were analyzed, at a total of 6009 tests. The following inclusion criteria were considered: women under 30 years of age and women between the ages of 30 and 60. Women aged over 60 and all cases in which the HPV test was not processed were excluded from this study. The screening method used at CHCB at that time was HPV Cobas® test with Surepath® means of transportation.

Results: The prevalence rate of HPV found was higher in the group of women younger than 30. The most prevalent type of HPV found was HPV others and the percentage of multiple infections found was similar in both groups. Regarding the results of reflex cytology, a higher number of high-grade lesions (9%) was found in women between the ages of 30 and 60 in comparison to the one found in women younger than 30 (5.6%) . Since most cases of positive HPV test presented as “NILM” in the reflex cytology performed, most of the positive HPV tests didn’t require a biopsy. In cases where a biopsy was performed up to 3 months after a positive HPV test, the percentage of high-grade dysplasia found was higher in the 30 to 60 age group (42.2%) than in the group of women younger than 30 (29.7%). In cases where biopsy was performed at follow-up, it was found that 50% of the cases of women younger than 30 and 33.3% of the cases of women between 30 and 60 developed high-grade lesions.

Conclusion: There were differences between the two groups regarding the variables: HPV prevalence rate, histology in the first 3 months after positive HPV test and histological diagnosis. No significant differences were found concerning the most prevalent types of HPV, the percentage of multiple infections and reflex cytology.

Keywords

cervical cancer, HPV, HPV test, age of cervical cancer screening, gynecology

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract.....	vi
Keywords	vii
Lista de Gráficos	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Acrónimos.....	xii
1. Introdução	1
2. Objetivos	3
3. Metodologia.....	4
3.1. Caracterização da amostra	5
3.1.1. Primeira Fase.....	5
3.1.2. Segunda Fase	6
3.2. Caracterização das variáveis	7
3.2.1. Idade do utente	7
3.2.2. Resultado do Teste de HPV	7
3.2.3. Resultado da Citologia Reflexa.....	7
3.2.4. Histologia nos 3 Meses	7
3.2.5. Histologia Mais Grave	8
4. Resultados.....	9
4.1. Taxa de Prevalência de HPV	9
4.2. Tipos de HPV mais prevalentes e percentagem de infeções múltiplas.....	10
4.3. Citologia Reflexa após Teste de HPV Positivo	11
4.4. Displasias de Alto Grau após Teste de HPV Positivo, nos primeiros 3 meses.....	12
4.5. Diagnóstico Histológico após Teste de HPV Positivo.....	13
5. Discussão de resultados.....	15
5.1. Pontos Fortes e Limitações do Estudo	17
6. Conclusões	19
7. Perspetivas Futuras.....	20
8. Referências Bibliográficas.....	21
9. Anexos	22

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Resultado do teste de HPV na faixa etária <30 anos	9
Gráfico 2 - Resultado do teste de HPV na faixa etária 30-60 anos.....	10
Gráfico 3 - Tipo de HPV mais frequente, nas duas faixas etárias	11
Gráfico 4 - Histologia após realização de biópsia nos primeiros 3 meses após teste de HPV Positivo, nas duas faixas etárias	13
Gráfico 5 - Histologia mais Grave no seguimento, após positividade do teste de HPV, nos dois grupos etários	14

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Resultados da Citologia Reflexa, após positividade no teste de HPV	11
Tabela 2 - Histologia nos primeiros 3 meses, após teste de HPV Positivo	12
Tabela 3 - Diagnóstico Histológico mais grave no seguimento, após teste de HPV Positivo, nas duas faixas etárias	14

Lista de Figuras

Figura 1 - Algoritmo do Rastreio do CCU	5
Figura 2 - Amostra (1ª Fase)	6
Figura 3 - Amostra (2ª Fase)	6

Lista de Acrónimos

AGC: Células glandulares atípicas

ASC-US: Células pavimentosas atípicas de significado indeterminado

ASC-H: Células pavimentosas atípicas, sem excluir lesão intraepitelial de alto grau

CCU: Cancro do Colo do Útero

CHCB: Centro Hospitalar Cova da Beira

DGS: Direção-Geral da Saúde

HPV: Vírus do Papiloma Humano

HPV 16: Vírus do Papiloma Humano tipo 16

HPV 18: Vírus do Papiloma Humano tipo 18

HPVP: Vírus do Papiloma Humano outros tipos

HSIL: Lesão pavimentosa intra-epitelial de alto grau

LSIL: Lesão pavimentosa intra-epitelial de baixo grau

NILM: Negativo para lesão intraepitelial ou Neoplasia Maligna

PNV: Programa Nacional de Vacinação

SPG: Sociedade Portuguesa de Ginecologia

UBI: Universidade da Beira Interior

1. Introdução

Ao longo dos últimos anos, tem-se verificado, à semelhança do que se passa no resto da Europa, um aumento na incidência das doenças oncológicas em Portugal (1). Segundo o GLOBOCAN 2012, o Cancro do Colo do Útero é o 3º mais frequente e o 4º mais mortal, mundialmente no sexo feminino. Em Portugal, no sexo feminino, o CCU é o 4º mais frequente e o 5º mais mortal (2), tendo sido diagnosticados, no ano de 2010, 746 novos casos, correspondendo a uma taxa de incidência de 8,9/100000 (3).

A carcinogénese do cancro do colo do útero é um processo longo no tempo, pelo que pode ser eficazmente, prevenido. O desenvolvimento de estratégias de prevenção primária e secundária mais abrangentes e próximas da população permitiram a diminuição da incidência e da mortalidade por CCU (1).

A infeção por HPV é uma das infeções sexualmente transmissíveis mais frequentes no sexo feminino. A infeção persistente pelo HPV de alto risco é uma condição necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento de lesões pré-invasivas e invasivas do colo do útero (4).

Apesar de existirem mais de 200 estirpes de HPV conhecidas, apenas, aproximadamente, 40 afetam os órgãos genitais (5)(6). Os tipos de HPV dividem-se em alto e baixo risco, em função das doenças que causam. Nos HPV de alto risco incluem-se os tipos 16 e 18 responsáveis por 75% dos cancros invasivos. Já os HPV de baixo risco são responsáveis pela maioria das doenças benignas causadas pelo HPV, das quais as mais frequentes são os condilomas, verrugas genitais ou neoplasias intraepiteliais de baixo grau (7).

Na maioria das vezes, a infeção pelo vírus é subclínica, podendo continuar assim, mesmo quando a doença já está instalada. Na maioria dos casos, especialmente nas jovens, a infeção provocada pelo HPV desaparece espontaneamente ao fim de 1 a 2 anos. Nos casos em que o HPV não é eliminado, pode ocorrer progressão para doença (8).

O processo de carcinogénese compreende uma infeção aguda por HPV de alto risco, seguida de persistência viral e integração celular, que é responsável pelo desenvolvimento de um estado de pré-cancro cervical e, possivelmente, invasão (6). O prognóstico do CCU está relacionado com metastização ganglionar, volume tumoral, invasão linfovascular e tipo histológico (3).

Vários estudos apontaram que o teste de HPV é mais sensível na deteção e prevenção de lesões de alto-grau e na evolução para neoplasia do que a citologia isolada. Para além disso, este também permite que em caso de teste negativo, haja maior espaçamento do rastreio, com conseqüente melhoria da adesão aos programas de rastreio. Como o teste de HPV tem baixa especificidade e baixo valor preditivo positivo para teste isolado de rastreio (tem elevada taxa de falsos positivos, uma vez que, a maioria das infeções por HPV são transitórias e não resultam em doença, principalmente nas mulheres jovens) (6), nos casos positivos há

necessidade de usar um teste reflexo com alta especificidade para a detecção das lesões pré-cancerosas do colo do útero. O teste utilizado para selecionar as mulheres com indicação para colposcopia é a citologia, pelo seu elevado valor preditivo positivo (4)(9).

Uma questão que se tem levantado, com importância para o desenho dos programas de rastreio do cancro do colo do útero, é a partir de que idade a sensibilidade do teste de HPV é adequada para que possa ser usado como teste primário de rastreio. Por ser um assunto atual e extremamente relevante, levou a um interesse acrescido, o que motivou uma análise da metodologia do rastreio do CCU adotada no CHCB, que se baseia no teste de HPV como teste primário de rastreio.

Recentemente foi publicado em Diário da República (Despacho n.º 8254/2017) que o programa de rastreio do CCU se destina à população do sexo feminino com idade igual ou superior a 25 anos e igual ou inferior a 60 anos, sendo o teste primário, a pesquisa de ácidos nucleicos, dos serotipos oncogénicos, do HPV a realizar de 5 em 5 anos. (10)

No entanto, a literatura sugere os 30 anos como a idade aconselhada para o início do rastreio do cancro do colo do útero com teste de HPV. Em Portugal, o Consenso da SPG, aponta: dos 25 aos 30 anos realização de citologia, de 3 em 3 anos, e entre os 30 e 65 anos o teste de HPV de alto risco com citologia reflexa (em caso de teste de HPV positivo) (9). Este estudo irá ter por base as recomendações da SPG relativamente à idade sugerida para iniciar o rastreio.

2. Objetivos

Objetivo Primário:

Determinar se o rastreamento do câncer do colo do útero através de teste de HPV primário com citologia reflexa nos resultados positivos, em mulheres com menos de 30 anos apresenta características semelhantes ao rastreamento efetuado em mulheres entre os 30 e 60 anos, sendo a idade inicial que está recomendada pela SPG.

Objetivos Secundários:

1. Determinar qual a taxa de prevalência de HPV em mulheres com menos de 30 anos e entre os 30 e 60 anos.
2. Determinar quais os tipos de HPV mais prevalentes e a percentagem de infecções múltiplas na faixa etária de mulheres com idade inferior a 30 anos e se serão diferentes daqueles encontrados na idade abrangida pelo rastreamento atualmente.
3. Estudar quais os resultados da citologia reflexa em mulheres com menos de 30 anos e compará-los com o grupo definido como controlo.
4. Avaliar a percentagem de displasias de alto grau, após positividade do teste primário de HPV, em mulheres com menos de 30 anos e compará-la com aquela encontrada entre os 30 e os 60 anos.
5. Estudar a evolução do diagnóstico histológico nas duas faixas etárias, quando teste de HPV positivo.

3. Metodologia

Neste presente estudo transversal e retrospectivo, realizado com a autorização da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira e da Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior (anexo 1), procedeu-se à consulta de processos clínicos.

Foram analisados os dados resultantes dos testes de HPV (com citologia reflexa nos resultados positivos) realizados entre Julho de 2012 e Agosto de 2017, no CHCB, perfazendo o total de 6009 testes.

Consideraram-se como critérios de inclusão: mulheres com idade inferior a 30 anos e mulheres com idades compreendidas entre os 30 e 60 anos.

Foram excluídos deste estudo: mulheres com idade superior a 60 anos e casos em que o teste de HPV não foi processado.

De forma a responder às questões deste estudo, a amostra encontra-se dividida em duas faixas etárias: mulheres com idade inferior a 30 anos e com idades compreendidas entre os 30 anos e 60 anos. Sendo que este último grupo irá funcionar como controlo, uma vez que corresponde à idade inicial para realização do rastreio do CCU com teste primário de HPV recomendado pela SPG.

O algoritmo adotado no CHCB, e que foi alvo deste estudo, consistia na realização de teste de HPV, como principal método primário de rastreio. O teste de HPV incluído neste processo foi o Teste de HPV Cobas®, que detecta HPV 16, 18 e outros (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) em meio de transporte Surepath®.

Tendo em conta o algoritmo de rastreio, que é apresentado na figura 1, nos casos em que o teste HPV era negativo, este apenas será repetido após 3 anos; no caso de este ser positivo para HPV 16 ou 18, a citologia reflexa torna-se imprescindível, bem como a realização de colposcopia; se positivo para HPV outros, após a realização de citologia reflexa, caso o resultado seja NILM, este repete-se após um ano; se o resultado da citologia estiver alterado, é necessária a realização de colposcopia.

A amostra foi estudada tendo em conta as seguintes variáveis: idade aquando da realização do teste de HPV, resultado do teste de HPV realizado, citologia reflexa, histologia nos 3 meses após a positividade do teste e histologia mais grave (tendo em conta a análise das histologias de seguimento nos 12, 24 e 36 meses).

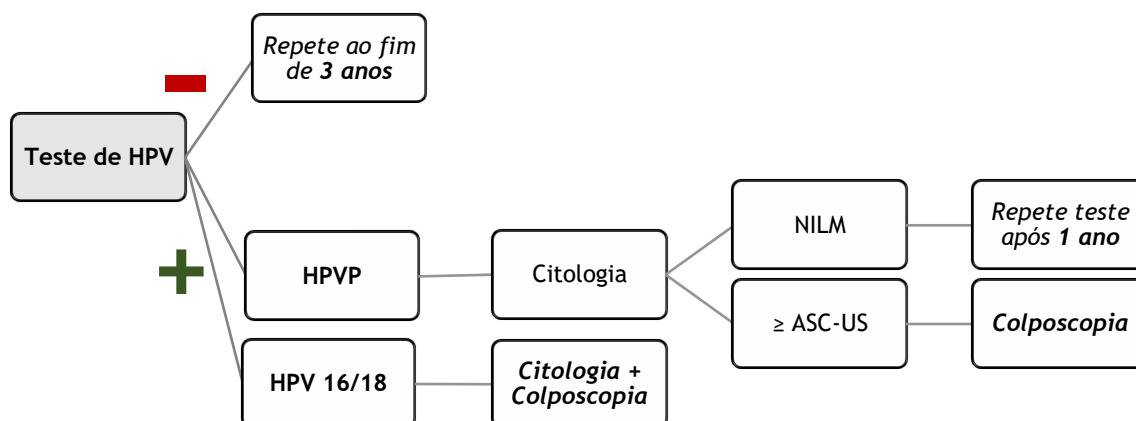


FIGURA 1 - ALGORITMO DO RASTREIO DO CCU

3.1. Caracterização da amostra

3.1.1. Primeira Fase

Na primeira fase do presente estudo, foi avaliada a percentagem de positividade do teste de HPV nas diferentes faixas etárias. Tendo em conta os principais objetivos deste estudo, não foi estudada a população dos 30 aos 60 anos com teste de HPV negativo e por isso, não foi possível eliminar os casos em que o teste foi realizado como pós-tratamento. Assim, incluiu-se e comparou-se todos os casos de mulheres com idade inferior a 30 anos e com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos que realizaram o teste de HPV, quer como rastreio quer como pós-tratamento. De maneira a minimizar as diferenças entre os dois grupos etários relativamente à taxa de positividade do teste de HPV, a amostra não distinguiu se o teste foi realizado como rastreio ou pós-tratamento, tendo sido estudados, para determinação da taxa de prevalência do HPV, todos os casos <30 anos (n=934) e todos os casos com idades entre os 30 e 60 anos (n=4503), num total de 5437 casos. (Figura 2)

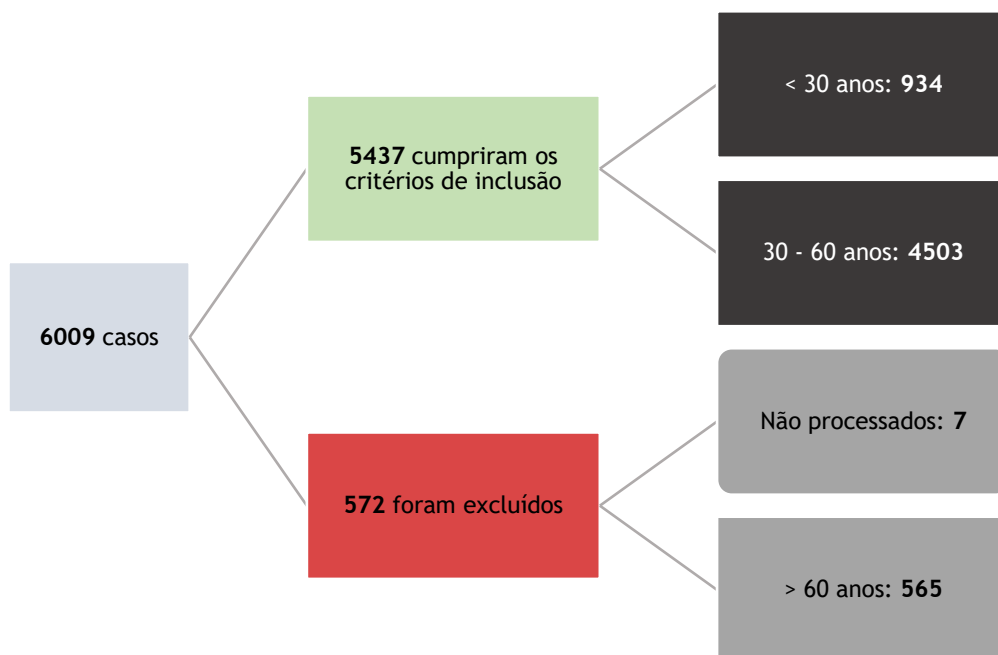


FIGURA 2 - AMOSTRA (1ª FASE)

3.1.2. Segunda Fase

De forma a responder aos restantes objetivos deste estudo - analisar as diferenças, entre as duas faixas etárias com teste de HPV positivo realizado como método de rastreio - considerou-se apenas como válidos 614 casos (< 30 anos: n=178 e 30-60 anos: n=436). Como é possível analisar pela esquematização da amostra na figura 3, foram excluídos os casos em que o teste foi negativo (n=4706) e os casos em que foi realizado com o intuito de avaliar a condição pós-tratamento (n= 117) nos dois grupos etários.

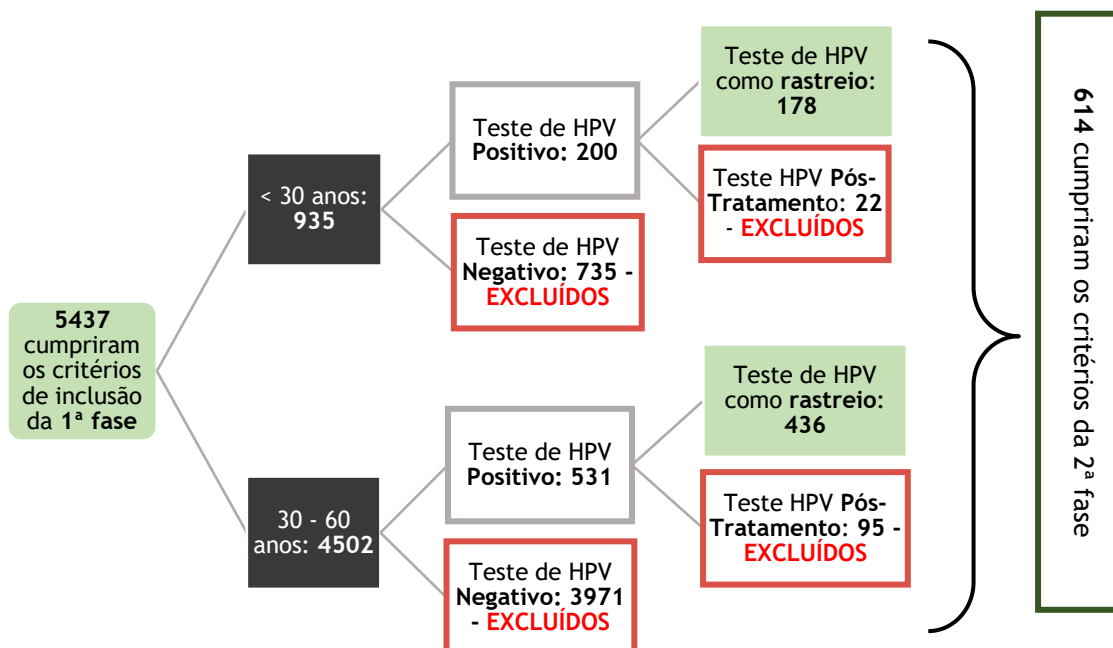


FIGURA 3 - AMOSTRA (2ª FASE)

3.2. Caracterização das variáveis

3.2.1. Idade do utente

Idade do utente aquando da realização do teste de HPV. A amostra em estudo é constituída por dois grupos etários distintos:

- Mulheres com idade inferior a 30 anos;
- Mulheres com idades compreendidas entre 30 - 60 anos;

3.2.2. Resultado do Teste de HPV

Esta variável foi avaliada tendo em conta os diferentes tipos de HPV, assim, considerou-se o resultado de “Positivo” ou “Não detetável” em relação ao:

- HPV 16 ou 18;
- HPVP (Outros);
- Múltiplos: quando mais do que um tipo de HPV está presente.

3.2.3. Resultado da Citologia Reflexa

Nesta variável, os casos são classificados como:

- Não fez: mulheres que não realizaram citologia reflexa;
- NILM: quando não havia evidências de lesão maligna;
- LSIL: engloba os casos com resultado citológico de ASC-US e LSIL;
- HSIL: corresponde às citologias com resultados mais graves: ASC-H, AGC, HSIL, Adenocarcinoma e Carcinoma.

3.2.4. Histologia nos 3 Meses

Esta variável inclui os resultados histológicos, após positividade do teste de HPV, num período máximo de 3 meses. Considera-se:

- Ausência displasia: Resultado histológico sem alterações;
- Displasia de Baixo Grau: Inclui as histologias com resultado de CIN-1;
- Displasia de Alto Grau: Compreende as histologias mais graves: CIN-2, CIN-3, Adenocarcinoma e Carcinoma Epidermoide;
- Sem Histologia: Implica a não realização de biópsia;

3.2.5. Histologia Mais Grave

Resulta da análise das histologias de seguimento nos 12, 24 e 36 meses. Codificação dos resultados possíveis semelhante à variável anterior “Histologia nos 3 Meses”, acrescentando, o resultado “Sem Seguimento” quando a biópsia não foi realizada por falta de seguimento após realização do teste de HPV ou quando o intervalo temporal entre a realização do teste de rastreio e o término do estudo é inferior a 12 meses.

A análise estatística deste projeto foi efetuada com recurso ao programa *IMB SPSS Statistics* v.23, com a ajuda da Doutora Sara Nunes

4. Resultados

4.1. Taxa de Prevalência de HPV

Pela análise do gráfico 1, verifica-se que na amostra “mulheres com idade inferior a 30 anos” (n= 935), 78,6% (n=735) dos casos obtiveram “Não detetável” como resultado no teste de HPV, e 21,4% (n=200) tiveram um resultado positivo: em 3,2% (n=30) dos casos o teste de HPV era positivo para HPV 16 ou 18, em 2,7% (n=25) para HPV múltiplos (HPV16 ou 18 + HPVP) e em 15,5% (n=145) para HPV outros (HPVP).

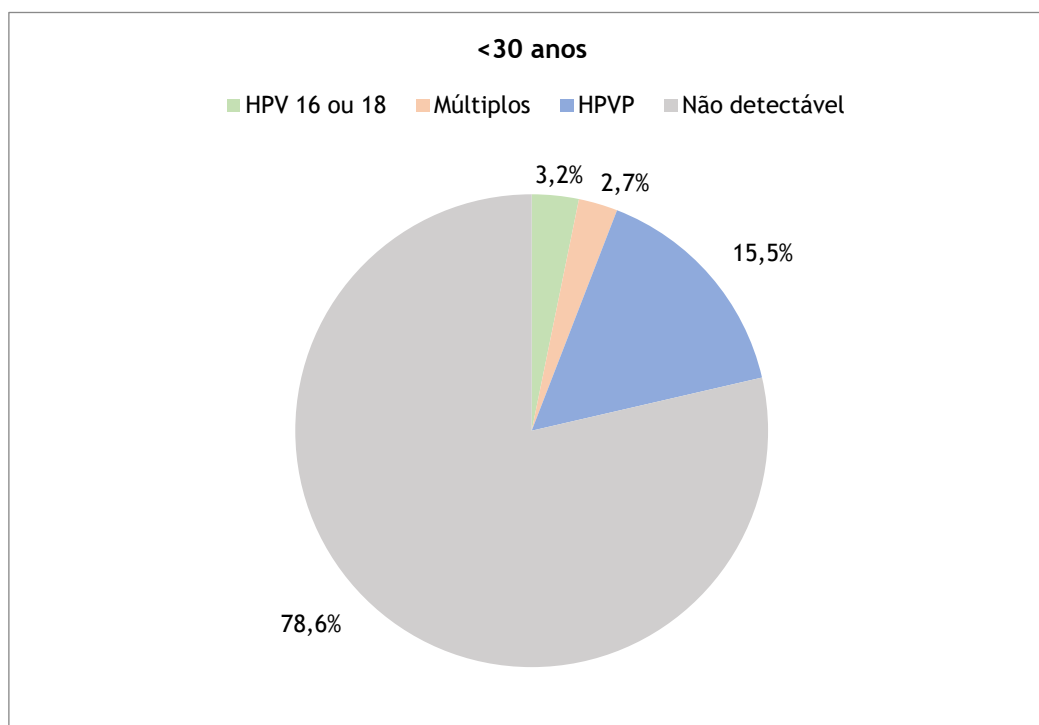


GRÁFICO 1 - RESULTADO DO TESTE DE HPV NA FAIXA ETÁRIA <30 ANOS

No grupo de controlo, mulheres com idades compreendidas entre 30 e 60 anos que realizaram teste de HPV no período em estudo (n= 4503), em 88,2% (n=3972) dos casos o resultado do teste de HPV efetuado revelou um resultado “Não detetável” para a presença do vírus. Por outro lado, em 1,8% (n=80) o resultado foi positivo para o HPV 16 ou 18, 1,5% (n=69) para HPV Múltiplos e 8,5% (n=382) para o HPVP. (Gráfico 2)

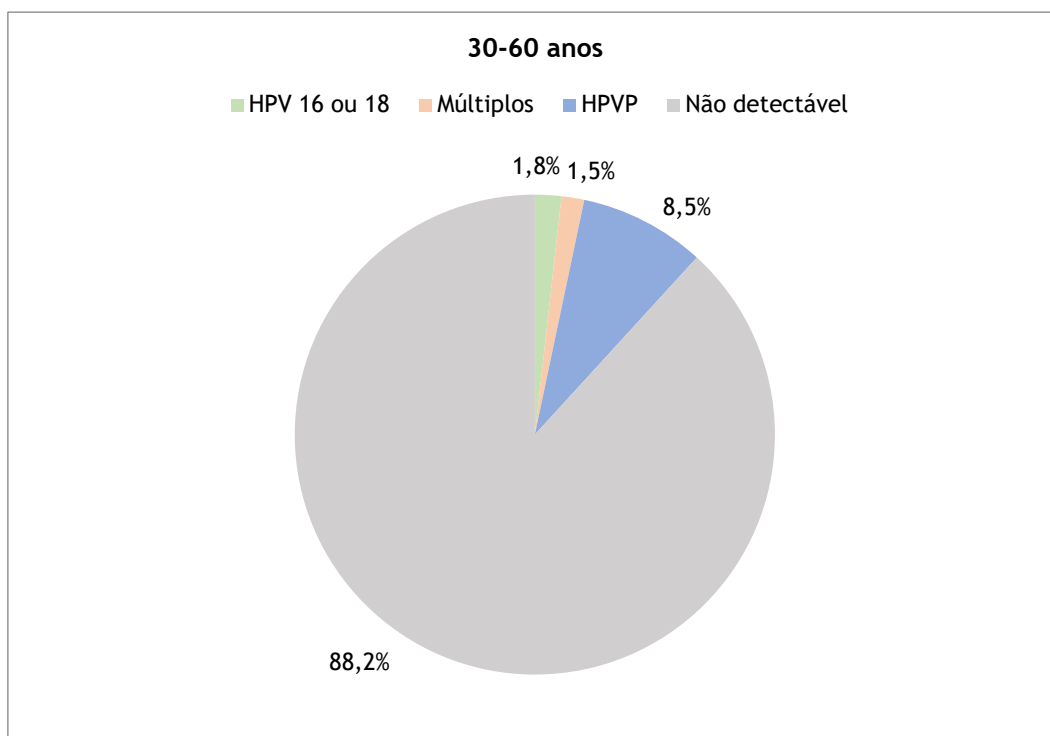


GRÁFICO 2 - RESULTADO DO TESTE DE HPV NA FAIXA ETÁRIA 30-60 ANOS

4.2 Tipos de HPV mais prevalentes e percentagem de infeções múltiplas

Pela análise do gráfico 3, na população com idade inferior a 30 anos, o HPVP (outros) corresponde a 70,8 % dos casos, o HPV 16/18 a 15,2 %, enquanto as infeções múltiplas (que obrigatoriamente incluem HPV 16 ou 18) são responsáveis por 14 % dos casos.

No estudo da população das mulheres com idades compreendidas entre os 30 e 60 anos, os resultados obtidos corresponderam a: HPVP: 71,6 %, HPV 16/18: 14,2 % e Múltiplos: 14,2 %.

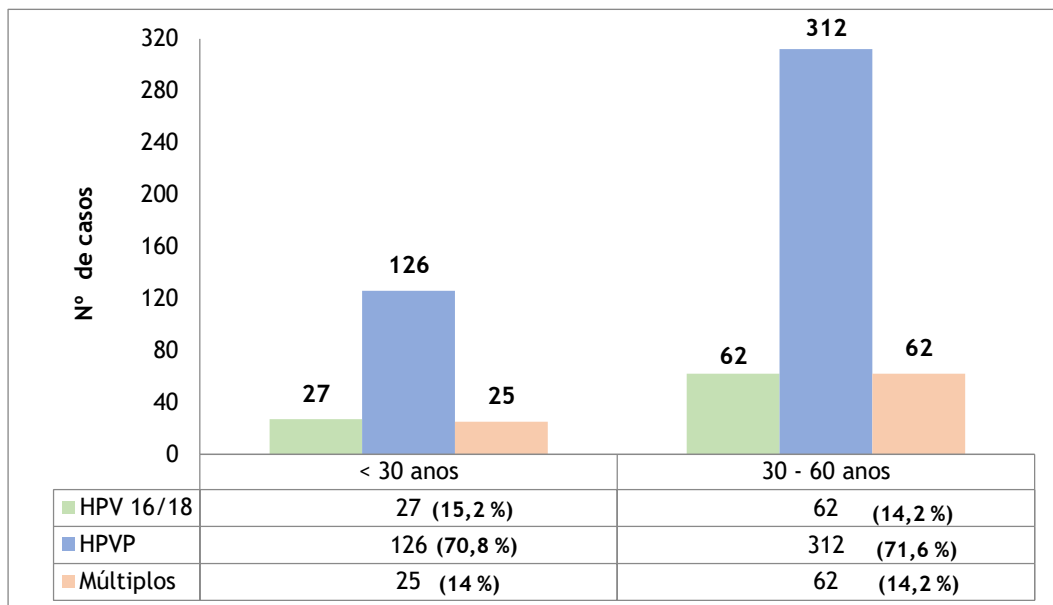


GRÁFICO 3 - TIPO DE HPV MAIS FREQUENTE, NAS DUAS FAIXAS ETÁRIAS

4.3 Citologia Reflexa após Teste de HPV Positivo

Observando a tabela 1, na população de mulheres com idade inferior a 30 anos, a maioria dos testes de HPV positivos (n=107) não se traduziram em alterações citológicas (60,1%). Ainda assim, 36,5% apresentaram resultados citológicos alterados (n=65): 30,9% (n=55) LSIL e 5,6% (n=10) HSIL. 3,4% (n=6) dos casos com teste positivo não realizaram citologia reflexa.

No grupo 30-60 anos, na maioria das citologias reflexas não foram detetadas alterações (n=269, 61,7%). Dos casos que apresentaram citologias com resultado alterado (n=120, 35,8%), 26,8% (n=117) correspondiam a LSIL e 9% (n=39) a HSIL. 2,5% (n=11) dos casos que tinham apresentado positividade no teste de HPV não realizaram citologia reflexa.

TABELA 1 - RESULTADOS DA CITOLOGIA REFLEXA, APÓS POSITIVIDADE NO TESTE DE HPV

		HPV 16/18	HPVP	Múltiplos	
NILM	<30 anos	17	79	11	107 (60,1%)
	30-60 anos	41	194	34	269 (61,7%)
LSIL	<30 anos	8	35	12	55 (30,9%)
	30-60 anos	13	84	20	117 (26,8%)

HSIL	<30 anos	1	8	1	10 (5,6%)
	30-60 anos	8	25	6	39 (9%)
Não fez	<30 anos	1	4	1	6 (3,4 %)
	30-60 anos	0	9	2	11 (2,5%)

4.4 Displasias de Alto Grau após Teste de HPV Positivo, nos primeiros 3 meses

Pela análise da tabela 2, constata-se que na faixa etária de mulheres com idade inferior a 30 anos, uma elevada percentagem (82,6%; n=147) dos casos com positividade no teste de HPV, não realizou colposcopia ou quando o fez não foi feita biópsia nos primeiros 3 meses após positividade no teste de HPV. O mesmo se verificou para a população com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos, em que em 89,7% (n=391) dos casos não foi realizada biópsia.

TABELA 2 - HISTOLOGIA NOS PRIMEIROS 3 MESES, APÓS TESTE DE HPV POSITIVO

	Ausência de displasia	Baixo Grau	Alto Grau	Sem Histologia
<30 anos	5 (2,8%)	21 (11,8%)	5 (2,8%)	147 (82,6%)
30-60 anos	11 (2,5%)	15 (3,4%)	19 (4,4%)	391 (89,7%)

Analisando o gráfico 4, no qual são considerados os casos em que foi realizada colposcopia com biópsia nos primeiros 3 meses após positividade no teste de HPV, nas mulheres mais jovens: em 29,7% (n=5) verificou-se desenvolvimento de displasia de alto grau, em 56,8% (n=21) lesões de baixo grau e em 13,5% (n=5) ausência de displasia. Já no grupo etário dos 30 aos 60 anos: 42,2% (n=19) dos casos apresentaram lesões de alto grau, 33,3% (n=15) lesões de baixo grau e 24,4% (n= 11) revelaram ausência de displasia.

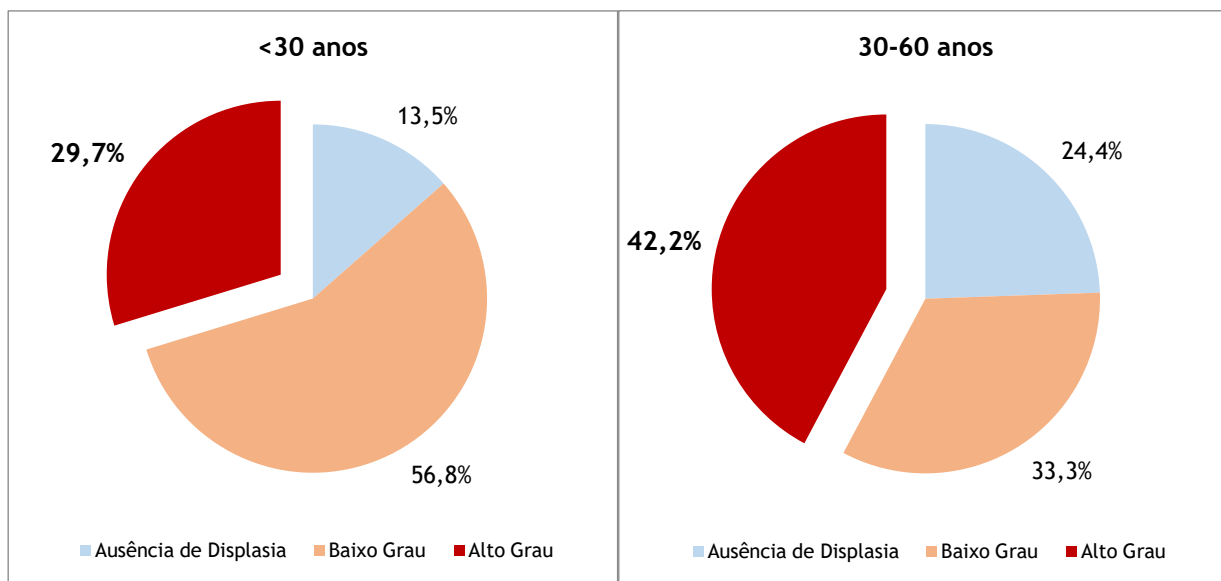


GRÁFICO 4 - HISTOLOGIA APÓS REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA NOS PRIMEIROS 3 MESES APÓS TESTE DE HPV POSITIVO, NAS DUAS FAIXAS ETÁRIAS

4.5 Diagnóstico Histológico após Teste de HPV Positivo

O diagnóstico histológico corresponde à análise da variável “Histologia mais Grave” nas duas populações de diferentes faixas etárias.

Pela análise da tabela 3, afere-se que, após positividade do teste de HPV: 23% (n=41) dos casos das mulheres com menos de 30 anos e 29,6% (n=129) dos casos das mulheres com idades compreendidas 30 e os 60 anos não continuaram seguimento nas consultas de ginecologia.

No grupo de mulheres com idade inferior a 30 anos, 64,6% (n=115) não realizaram colposcopia ou quando o fizeram não foi feita biópsia de seguimento. O mesmo se verificou para a população com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos, em que em 49,8% (n=217) dos casos não foi efetuada biópsia de seguimento.

TABELA 3 - DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO MAIS GRAVE NO SEGUIMENTO, APÓS TESTE DE HPV POSITIVO, NAS DUAS FAIXAS ETÁRIAS

	Ausência de displasia	Baixo Grau	Alto Grau	Sem Histologia	Sem Seguimento
<30 anos	4 (2,3%)	7 (3,9%)	11 (6,2%)	115 (64,6%)	41 (23%)
30-60 anos	19 (4,3%)	41 (9,4%)	30 (6,9%)	217 (49,8%)	129 (29,6%)

Pela análise do Gráfico 5, em que apenas se consideram os casos que requeriam realização de colposcopia com biópsia para estudo da progressão histológica, 50% (n=11) das mulheres com idade inferior a 30 anos e 33,3% (n=30) das mulheres na faixa etária dos 30 aos 60 desenvolveram, em algum momento do seguimento, lesões de alto grau.

Na faixa etária com menos de 30 anos, a percentagem de mulheres que desenvolveu displasia de baixo grau foi de 31,8% (n=7), enquanto que na faixa etária entre os 30 e 60 anos esta percentagem correspondeu à maioria (45,6%) das mulheres que realizaram colposcopia com biópsia. Verificou-se ausência de displasia em 18,2% das mulheres com idade inferior a 30 anos e em 21,1% das mulheres entre os 30 e os 60 anos, com teste de HPV positivo.

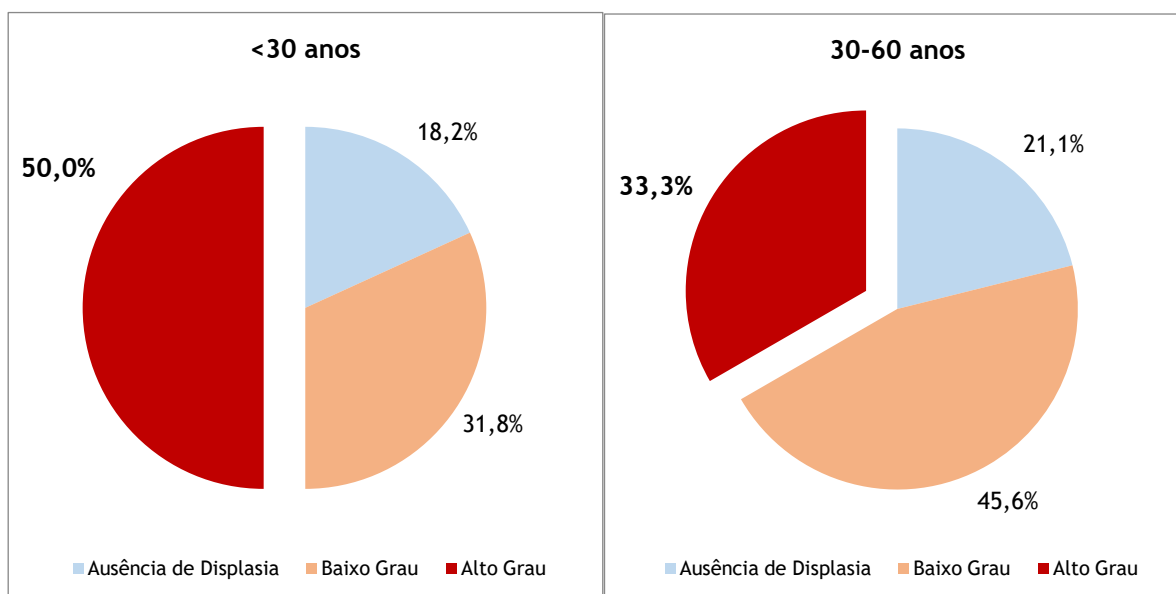


GRÁFICO 5 - HISTOLOGIA MAIS GRAVE NO SEGUIMENTO, APÓS POSITIVIDADE DO TESTE DE HPV, NOS DOIS GRUPOS ETÁRIOS

5. Discussão de resultados

O principal objetivo desta dissertação consistiu no estudo das diferenças quanto à positividade para o HPV, o estudo citológico reflexo e o diagnóstico histológico entre uma população com rastreamento de conveniência do câncer do colo do útero, considerando 2 grupos distintos: mulheres com menos de 30 anos e a mulheres entre os 30 e os 60 anos de idade.

Com a implementação de programas de rastreamento mais abrangentes e próximos da população, as taxas de incidência e mortalidade por CCU têm vindo a decrescer ao longo do tempo (1). Nessa perspectiva é importante estabelecer estratégias de educação para a saúde com vista a otimizar o rastreamento do CCU, de forma a aumentar a adesão da população aos programas de rastreamento e continuar a fomentar esforços para incrementar os resultados.

Embora tenha sido publicado recentemente, em Diário da República, que o programa de rastreamento do CCU com teste primário de HPV, se destina à população do sexo feminino com idade igual ou superior a 25 anos e igual ou inferior a 60 anos, a literatura sugere os 30 anos como a idade aconselhada para o início do rastreamento com teste primário de HPV (10). Uma vez que, embora a taxa de infeção por HPV seja maior nas mulheres com idades inferiores, estas também apresentam uma taxa de resolução espontânea elevada, sendo a maioria das infeções transitórias e benignas, não se manifestando em lesões mais graves (9).

No presente estudo, na avaliação dos resultados citológicos e histológicos, não foram analisados os casos negativos para o teste de HPV, que nos poderiam fornecer a sensibilidade e especificidade do método. No entanto, não era esse o objetivo. O objetivo principal consistia na investigação e compreensão das diferenças na positividade para o teste de HPV, quando realizado como método de rastreamento e, desse modo, excluímos os casos de teste de HPV efetuados no seguimento de doentes tratadas nos 3 últimos anos a neoplasia intraepitelial do colo do útero. Também foi excluída do estudo a análise de outros fatores de risco para o câncer do colo do útero, tais como, a imunossupressão, tabagismo, uso de contraceptivo oral e multiparidade (6) para torná-lo mais próximo de um rastreamento organizado, no qual esses parâmetros assumem pouca relevância.

Observando os resultados obtidos, verifica-se que, na faixa etária inferior a 30 anos a percentagem de positividade do teste de HPV é de 21,4%, enquanto que na faixa etária 30-60 anos, esta é de 11,8%. Tal como seria de esperar, as mulheres mais jovens estão mais expostas à infeção pelo HPV. Fatores como o início cada vez mais precoce da atividade sexual e a maior permissão sexual de que as mulheres hoje beneficiam, contribuem para o aumento de situações de vulnerabilidade, como o acometimento de infeções que proporcionam alterações celulares e no pH vaginal, tornando-as mais propícias às infeções, principalmente numa idade de maior fragilidade do epitélio do colo do útero imaturo (11).

Em ambos os grupos etários o tipo de HPV mais prevalente foi HPV outros. Em relação à prevalência dos diferentes tipos de HPV não houve grande diferença percentual entre as diferentes faixas etárias, sugerindo que as mulheres mais jovens não estão expostas a tipos de HPV mais agressivos. Do mesmo modo, a percentagem de infecções múltiplas em ambas as faixas etárias foi igual, facto que reforça a ideia anterior.

A citologia reflexa foi efetuada nas mulheres com teste de HPV positivo, incluindo as infetadas com HPV 16 ou 18, porque na altura em que foi implementado o protocolo de rastreio no CHCB ainda não existia suficiente evidência científica que indicasse a não realização. Hoje, está aconselhado dispensar a citologia reflexa nas mulheres positivas para o HPV 16 ou 18, sendo encaminhadas para consulta de patologia cervical, com a finalidade de realização de colposcopia (10).

Relativamente aos resultados da citologia reflexa, em ambos os grupos, a maioria das citologias apresentaram resultado negativo para lesão intraepitelial. Verificou-se um maior número de lesões de alto grau no grupo etário das mulheres dos 30-60 anos (9%) comparativamente ao grupo de mulheres mais jovens (5,6%). Apesar de esta diferença não ser estatisticamente significativa, talvez porque a amostra não foi suficientemente grande para o demonstrar, é de realçar que há uma tendência para isso, o que está de acordo com a literatura: as mulheres mais velhas tendem a desenvolver lesões mais persistentes e crónicas (9).

É bastante improvável que uma mulher com teste de HPV e citologia reflexa 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 (6)(9).

No estudo do diagnóstico histológico, em ambas as faixas etárias, a maioria das mulheres não realizou colposcopia nos primeiros 3 meses após positividade do teste de HPV. Esta situação deve-se ao elevado número de citologias NILM em testes de HPV outros que não o HPV 16 e 18 e também devido ao facto de muitas mulheres terem realizado o rastreio do cancro do colo do útero em condição de preparação para histerectomia por patologia benigna, tais como mioma uterino e prolapso genital.

Nos casos em que a colposcopia com biópsia foi realizada nos primeiros 3 meses após positividade no teste de HPV: na faixa etária <30 anos verificou-se que 29,7% dos casos progrediu para displasia de alto grau. No entanto, a maioria (56,8%) das lesões desenvolvidas nesta faixa etária, nas mulheres que foram sujeitas à realização de biópsia, eram de baixo grau.

Em contrapartida, no grupo etário dos 30 aos 60 anos, quando os resultados do teste de HPV ou citológicos requeriam a realização de histologia, a maioria apresentou alterações histológicas de alto grau (42,2%), sugerindo a boa qualidade da colposcopia na avaliação destas doentes.

Relativamente ao estudo da progressão histológica nos casos em que o teste de HPV foi positivo e quando as mulheres mantiveram seguimento no CHCB, a maioria não realizou colposcopia com biópsia, o que pode ser justificado pela elevada percentagem de citologias NILM, que dispensam este ato.

Nos casos em que foi necessária a realização de biópsia após positividade no teste de HPV, no período compreendido dos 12 aos 36 meses, a maioria dos casos de mulheres com menos de 30 anos progrediu para displasia de alto grau (50%), em contrapartida, no grupo dos 30-60 anos, verificou-se uma maior percentagem de casos a progredir para displasias de baixo grau (45,6%), sendo a percentagem de displasias de alto grau igual a 33,3%. A literatura refere que nas mulheres com idade superior a 30 anos, o teste de HPV pode identificar infeções persistentes e clinicamente mais significativas (9). O resultado encontrado nesta dissertação pode ser justificado pelo fato de algumas mulheres na faixa etária dos 30 aos 60 anos, terem sido submetidas a tratamento durante o seguimento, o que terá levado a uma diminuição da percentagem de displasias de alto grau.

5.1. Pontos Fortes e Limitações do Estudo

O método de rastreio com teste primário de HPV é uma metodologia revolucionária a nível nacional, sendo o objetivo desta dissertação o estudo das divergências entre os diferentes grupos etários (idade inferior a 30 anos e entre os 30 e 60 anos) quando aplicado no CHCB. Esta ferramenta de rastreio tem a vantagem de ser mais barata quando há necessidade de citologia reflexa comparativamente à realização primeiramente de citologia com teste de HPV reflexo. Para além disso, confere proteção contra o carcinoma invasivo 60-70% superior à citologia, apresentando um valor preditivo negativo muito próximo dos 100% (9). Assim, tendo por base este estudo inovador, é imperativo continuar a investigar a melhor aplicabilidade deste método como rastreio para a deteção precoce do CCU.

No entanto, o presente estudo ainda apresenta algumas limitações. O seguimento de apenas 5 anos revelou-se insuficiente, uma vez que, as lesões provocadas pelo HPV têm um período de latência longo, aproximadamente 5 a 20 anos (9). A interrupção de acompanhamento pelas

utentes no CHCB também se tornou um obstáculo para avaliar o seguimento dos casos em estudo.

Como não foi estudada a população dos 30 aos 60 anos com teste de HPV negativo, não foi possível eliminar os resultados pós-tratamento e, deste modo, a taxa de prevalência de HPV quando teste de HPV utilizado como método de rastreio não foi determinada.

Como não foi estudada a população dos 30 aos 60 anos com teste de HPV negativo, não foi possível determinar a sensibilidade e especificidade do método.

Salientar ainda, que falta um tratamento estatístico dos dados que avalie a causalidade das diferentes variáveis em estudo.

Um dos aspetos que merece maior atenção é a necessidade de desmistificar algumas ideias concebidas e quebrar alguns paradigmas sobre a prática ginecológica, com vista a aumentar a adesão das mulheres, em qualquer idade, aos programas de rastreio levando, conseqüentemente, a que estudos futuros contemplem uma população cada vez mais heterogénea e deste modo, contribuir para o sucesso deste método.

6. Conclusões

Sendo que o principal objetivo desta dissertação consistiu na análise das diferenças quanto à positividade para o HPV, estudo citológico reflexo e diagnóstico histológico entre uma população com rastreamento de conveniência do câncer do colo do útero a mulheres com menos de 30 anos e a mulheres entre os 30 e os 60 anos de idade. Concluiu-se que, existem diferenças, entre as duas faixas etárias, relativamente às variáveis: taxa de prevalência de HPV, histologia nos primeiros 3 meses após positividade do teste de HPV e diagnóstico histológico no seguimento. Não foram encontradas diferenças significativas relativamente aos tipos de HPV mais prevalentes, percentagem de infecções múltiplas e citologia reflexa.

7. Perspetivas Futuras

Em Portugal, tem-se verificado uma diminuição da taxa de mortalidade do Cancro do Colo do Útero, contudo, este ainda continua a ser o quarto cancro mais frequente nas mulheres. A expansão dos programas de rastreio tem-se refletido em ganhos de saúde importantes, havendo ainda alguma margem para melhoria (12). Em 2017, a taxa de cobertura geográfica do rastreio do CCU era de 76%. De forma a otimizar os ganhos de saúde, uma das metas para 2020 é a expansão da taxa de cobertura para 100%, de forma a abranger todo o território nacional (1).

É crucial a quebra de paradigmas da prática ginecológica, de modo a facilitar a divulgação e compreensão da informação sobre a importância dos programas de rastreio. Esta tarefa deve ser inculcada a todos os profissionais de saúde, incentivando a construir uma relação sólida e bi-direccional com a população, incitando o cumprimento de estilos de vida mais saudáveis e alertando para os diversos fatores de risco e sintomatologia relacionada com o CCU. É fundamental dar primazia à educação para a saúde - fator chave para a adesão aos programas nacionais de rastreio.

Uma vantagem do teste de HPV, que poderá proporcionar um aumento da adesão da população ao rastreio do CCU, será a sua realização por auto-colheita. O resultado obtido por auto-colheita é semelhante ao realizado por técnicos de saúde e poderá contribuir para uma maior taxa de cobertura, podendo trazer para o programa de rastreio organizado mulheres com alto risco de carcinoma invasivo (9).

A vacina contra infeções pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) foi incluída no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em Outubro de 2008. Deste modo, a população vacinada para o HPV começa agora a ter idade para ser recrutada para o programa de rastreio do CCU, e o teste primário de HPV como rastreio vai permitir avaliar os ganhos de saúde efetivos (1).

8. Referências Bibliográficas

1. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. 2017; Disponível em: www.dgs.pt
2. WHO. Globocan 2012 [Internet]. [visto em 27/03/2018] . Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Câncer Ginecológico. Consensos Nac 2016 . 2016;1-167. Disponível em: http://www.spginecologia.pt/uploads/cancro_ginecologico_9JAN2017.pdf
4. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A, Constantinidis T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One*. 2015;10(3):1-23.
5. Bernard E, Pons-Salort M, Favre M, Heard I, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, et al. Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential: a meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):373. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23941096>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3751808>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3751808&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(5):368-83.
7. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *World Health Organ Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(43):465-92. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24707510>
8. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Heal*. 2005;37(6 SUPPL.):3-9.
9. SPG. Consenso sobre infecção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina. 2014;93. Disponível em: <http://www.spginecologia.pt/uploads/Livro-de-Consenso-prova-3-FINAL.pdf>
10. Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde. Despacho n.º 8254/2017 de 21 de setembro de 2017. *Diário da República, 2ª série – No 183*. 2017;20788-9.
11. Silva BL da, Santos RNLC dos, Ribeiro FF, Umbelino U, Anjos D, Ribeiro KSQS. Artigo Original Prevenção Do Câncer De Colo Uterino E a Ampliação Da Faixa. *Rev enferm line, Recife*. 2014;8(6):1482-90.

9. Anexos



comissaodeetica@ubi.pt
Convento de Santo António
6201-001 Covilhã | Portugal

Parecer relativo ao processo n.º CE-UBI-Pj-2017-035

Na sua reunião de 12 de dezembro de 2017 a Comissão de Ética apreciou, retrospectivamente, a documentação científica submetida referente ao pedido de parecer do projeto de trabalho de tese, "**Rastreio do cancro do colo do útero com teste HPV em mulheres com menos de 30 anos**", da proponente **Daniela Filipa Barbosa Mateus**, a que atribuiu o código n.º CE-UBI-Pj-2017-035.

Na sua análise não identificou matéria que ofenda os princípios éticos e morais sendo de parecer que o estudo em causa pode ser aprovado.

Covilhã e UBI, 13 de dezembro de 2017

O Presidente da Comissão de Ética

Professor Doutor José António Martinez Souto de Oliveira
Professor Catedrático