
Exames citológicos sugestivos de infecção pelo Papilomavírus Humano

Cytological tests suggestive of infection by human papillomavirus

Larisse Silva Dalla Libera^{1,2}, Gracyely Nabratylva de Sousa Alves², Haynslaine Gabriel de Souza², Maria Adriana Santos Carvalho², Vera Aparecida Saddi^{1,3}

1 Universidade Federal de Goiás. Faculdade de Medicina - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Rua 235, s/n - Setor Leste Universitário. CEP 74605-050 - Goiânia -GO.

2 Faculdade Anhanguera de Anápolis. Departamento de Biomedicina. Avenida Universitária, 683 – Centro. CEP 75080-150 – Anápolis – GO.

3 Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas – Programa de Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde. Avenida Universitária, 1069 – Setor Universitário. CEP 74605-010 – Goiânia – GO.

Resumo: Esse trabalho visou analisar a prevalência de alterações citológicas sugestivas de infecção por HPV, em resultados de amostras cervicais de mulheres atendidas em uma unidade de pronto atendimento. Trata-se de um estudo quantitativo descritivo, que utilizou como fonte de coleta de dados, fichas laudadas de exame citológico de pacientes atendidas na Unidade CAIS Progresso do município de Anápolis, Goiás. Dentre 3.831 fichas de exame citológico cervical, somente 24 apresentaram alterações citopatológicas e, destas, nove foram classificadas com algum tipo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Houve periodicidade do exame preventivo em mais de 50% dos casos alterados. Mesmo com a periodicidade do exame citológico houve casos de alterações citopatológicas que podem sugerir uma possível infecção pelo HPV e conseqüentemente o desenvolvimento do câncer cervical.

Palavras-chave: Câncer cervical. Papilomavírus humano. Papanicolau.

Abstract: This paper aimed to analyze the prevalence of cytologic changes suggestive of HPV infection in samples of women cervical results attending by an emergency care unit. This is a descriptive quantitative study that uses as data collection source the cytological examination from appraisal records of patients treated at Unidade CAIS Progresso in the city of Anápolis, Goiás. Among 3,831 cervical cytology sheets, only 24 showed cytological changes, nine of these were classified with some form of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). There was a preventive test periodicity of more than 50% of the altered cases. Even with the periodicity of the cytology there were cases of cytological changes that may suggest a possible HPV infection and consequently the development of cervical cancer.

Keywords: Cervical cancer. Human Papillomavirus. Pap.

INTRODUÇÃO

O Papiloma Vírus humano (HPV) é um vírus sexualmente transmissível e associado à gênese do câncer do colo uterino¹. A infecção pelo vírus é silenciosa e muito comum nas mulheres jovens². Durante a vida, cerca de 70% das mulheres serão expostas, no mínimo, uma vez ao HPV³. Há mais de 100 tipos conhecidos de HPV, sendo que 40 podem contaminar o trato ano-genital¹. Dentre esses, distingue-se os HPVs de “baixo risco” oncogênico como os genótipos 6 e 11 e os HPVs de “alto risco” oncogênico, representados principalmente pelos genótipos 16 e 18, que são responsáveis pelas lesões pré-cancerosas e por 2/3 dos cânceres cervicais².

O câncer do colo uterino ou câncer cervical é o quarto tipo de câncer mais comum nas mulheres e o sétimo na população em geral³. Pelo menos 80% das mortes por esse tipo de câncer ocorrem nos países em desenvolvimento ou em regiões mais pobres do mundo^{2,3}.

O exame citológico, também conhecido como Papanicolau, citologia oncológica ou exame preventivo, é aplicado como o meio mais adequado, simples e barato para o rastreamento do câncer cervical⁴. O exame é realizado por meio de um esfregaço ou raspado de células esfoliadas do epitélio cérvico-vaginal, baseando-se no histórico natural da doença e na detecção das lesões precursoras do câncer, influenciando na redução de sua mortalidade^{1,4}.

A infecção subclínica pelo HPV antecede o câncer invasivo, desenvolvendo-se a partir das neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs), que variam em diferentes graus de acordo com as alterações celulares encontradas pelo exame citológico⁴. As lesões cervicais podem ser classificadas de acordo com a nomenclatura citopatológica brasileira como: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL ou NIC I), na qual as alterações citológicas limitam-se ao terço do epitélio de revestimento da cérvice e quase sempre se encontra efeito citopático compatível com HPV; lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL, NIC II ou NIC III), que atinge mais de 50% do epitélio pavimentoso de revestimento do colo uterino; carcinoma *in situ* (NIC III), que abrange toda a espessura epitelial; adenocarcinoma *in situ* (AIS), que apresenta alterações semelhantes à NIC III, porém, em células glandulares da cérvice

e Carcinoma invasor, que compreende células escamosas com grande variação de forma, núcleo e tamanho⁵.

Estudos epidemiológicos comprovam que a presença do HPV, apesar de necessária, não é suficiente para a carcinogênese cervical, mas a persistência da infecção por HPV de alto risco oncogênico associada a fatores de risco como idade, início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros sexuais, comportamento sexual de risco, resposta imunológica do hospedeiro, uso de contraceptivos orais, tabagismo e a presença de doenças sexualmente transmissíveis, completa a transformação maligna do epitélio^{1,2}.

A prevenção anual e o diagnóstico precoce das lesões cervicais são primordiais para garantir o tratamento eficaz e vencer as dificuldades existentes neste grave problema de saúde pública⁶. Desta forma, considerando a relevância e a escassez de trabalhos sobre a temática na região de Goiás e especificamente na cidade de Anápolis, este estudo teve como objetivo analisar a prevalência de alterações citológicas sugestivas de infecção por HPV, em resultados de amostras cervicais de mulheres atendidas em uma unidade de pronto atendimento.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo quantitativo descritivo, que utilizou como fonte dos dados a ficha de coleta do exame citológico, também conhecida como “Requisição de exame citopatológico – colo do útero” que é padronizada pelo Ministério da Saúde. Essa ficha é composta de duas partes, a primeira apresenta os dados sociodemográficos da paciente, como idade, escolaridade, estado civil, endereço, data do último exame preventivo, se faz uso de anticoncepcional ou hormonioterapia etc. E a segunda parte contém campos específicos do exame clínico e do exame citopatológico em que o citologista responsável preenche os dados de acordo com a sua avaliação, emitindo, dessa forma, o laudo final. Todas as fichas pertenciam a pacientes atendidas na Unidade de Saúde do Jardim Progresso, da cidade de Anápolis-GO, no período de janeiro de 2012 a julho de 2013.

O Cais Progresso é uma Unidade de pronto atendimento ambulatorial e emergencial tida como referência, atendendo mais de seis mil pacientes por mês, tanto de Anápolis quanto das cidades próximas. Entre seus setores está o serviço de ginecologia, que atua na prevenção do

câncer do colo do útero, através da realização do exame citológico. Os esfregaços cervicais colhidos no Cais Progresso são encaminhados ao Laboratório Goiano de Patologia e Citologia (LAGPAC), que realiza a citologia pelo método de coloração de Papanicolau em lâmina. Os resultados do exame citológico foram classificados de acordo com a nomenclatura Bethesda de 1991.

Foram incluídas fichas e laudos de mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, que tinham alterações citológicas como atipias de significado indeterminado, neoplasias e carcinomas e que foram atendidas no Cais Progresso, sendo excluídas fichas incompletas.

Dos laudos incluídos, foram analisadas as seguintes variáveis: faixa etária das pacientes no momento do diagnóstico; escolaridade; tempo da última realização do exame citológico; microbiota acometida; uso de anticoncepcional e o tipo de alterações citopatológicas. A coleta dos dados foi realizada entre julho e setembro de 2013.

As informações obtidas foram armazenadas no banco de dados semiestruturado pelo software Microsoft® Excel 2007. Os resultados foram apresentados em frequências absolutas e relativas. O desenvolvimento do estudo atendeu às normas nacionais e internacionais de ética em pesquisa envolvendo seres humanos e foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinque, revisada em 2008, e pela legislação específica em vigor.

RESULTADOS

Dos 3.831 laudos de mulheres submetidas ao exame citológico preventivo na Unidade de Saúde Jardim Progresso, menos de 1% (n=24) apresentaram algum tipo de alteração epitelial em diferentes graus de evolução. A maior parte compreendia atipias de significado indeterminado (ASCUS) (Tabela 1). O ano de 2013 apresentou o maior número de amostras alteradas.

A maioria dos casos estudados era de mulheres com escolaridade baixa e idade entre 31 a 40 anos. Houve periodicidade do exame preventivo em intervalo de tempo menor ou igual a dois anos (54,1%). O diagnóstico que mais prevaleceu foi o de metaplasia (66,6%), seguido pelo de inflamação (29,1%). Na análise microbiológica dos exames a colonização cérvico vaginal se deu principalmente pela flora normal de lactobacilos (50%) (tabela 2).

Tabela 1. Prevalência de alterações citológicas encontradas no Papanicolau por ano

Variável	2012	2013
	n (%)	n(%)
ASCUS	2(8,3)	13(54,2)
NIC I*	4(16,6)	1(4,1)
NIC II/III**	2(8,3)	-
NIC III***	1(4,1)	1(4,1)

* Neoplasia intraepitelial cervical grau I ou lesão de baixo grau; ** Neoplasia intraepitelial cervical grau II/III ou lesão de alto grau; *** Neoplasia intraepitelial cervical grau III ou lesão de alto grau ou Carcinoma “in situ”.

Tabela 2. Prevalência de alterações citológicas segundo características sociodemográficas e clínicas

Variável	n (%)
Faixa etária (anos)	
20 a 30	7(29,1)
31 a 40	11(45,8)
41 a 50	5(20,8)
51 a 60	1(4,1)
Escolaridade	
1º Grau incompleto	11(45,8)
1º Grau completo	5(20,8)
2º Grau completo	5(20,8)
3º Grau completo	1(4,1)
Não informado	2(8,3)
Tempo do último Papanicolau	
Menos de um ano	1(4,1)
1 a 2 anos	12
3 a 4 anos	5(20,8)
> 4 anos	3(12,5)
Não informado	3(12,5)
Uso de anticoncepcional	
Sim	5(20,8)
Não	19(79,1)
Inspeção do colo	
Normal	16(66,6)
Alterado	4(16,6)
Sem informação	4(16,6)
Epitélios da amostra	
Escamoso e glandular	23(95,8)
Escamoso	1(4,1)
Diagnóstico	
Inflamação	7(29,1)
Metaplasia	16(66,6)
Metaplasia com atrofia	1(4,1)
Microbiota encontrada no exame	
Cocos	7(29,1)
Lactobacilos	12(50,0)
Gardinerella/Mobiluncus	5(20,8)

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo mostraram que as anormalidades celulares estavam presentes em menos de um por cento dos esfregaços. As atipias de significado indeterminado representaram a maior par-

te dessas anormalidades, seguidas das lesões de baixo grau. Embora as ASCUS não permitam um diagnóstico definitivo de lesão pré-cancerosa, essas alterações representaram 43% de todos os exames alterados, relatadas durante o período de estudo⁷. Por isso, as pacientes que obtiveram esse resultado no laudo devem repetir a citologia entre quatro a seis meses após o último exame⁴. Mais da metade destas atípicas terminam em uma NIC, principalmente de baixo grau (55%), mas podem também evoluir para NICs de alto grau (12%)⁸, fazendo com que resultados mínimos mereçam atenção e acompanhamento. Em quase 90% dos casos o câncer cervical evolui a partir das NIC's, mas nem sempre tais lesões levam a um processo invasivo, devido à sua alta probabilidade de regressão⁹.

É comum que se encontrem poucas alterações no exame citológico preventivo, já que a maioria das lesões regride naturalmente, não sendo detectadas⁷. A citologia pelo exame preventivo apresenta uma boa sensibilidade e uma alta especificidade quando utilizada em populações como exame de triagem, mas a sensibilidade e especificidade do exame diminui quando avaliado em pacientes que apresentam alterações cervicais, já que a interpretação dos citologistas pode divergir entre si, principalmente quando se trata de atípicas de significado indeterminado⁷. Uma metanálise indica que a sensibilidade do Papanicolau para detectar lesões precursoras do câncer cervical é menor que 60%¹⁰. O objetivo maior do Papanicolau é auxiliar no rastreamento de lesões precursoras de colo uterino que podem ser confirmadas por exames mais específicos como a colposcopia e histologia^{4,6}.

Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer cervical é a não realização do exame preventivo, que é mais sensível que a colposcopia e uma importante ferramenta para detectar lesões precursoras⁴. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), onde houver uma cobertura de população-alvo de, no mínimo, 80%, é possível reduzir em média 60% a 90% a incidência do câncer cervical invasivo³.

Em países desenvolvidos que possuem rastreamento citológico de alta qualidade e ampla cobertura, já se observa redução de 80% na incidência desse câncer³. A periodicidade do exame citológico tem sido reconhecida mundialmente como estratégia eficiente para detecção do câncer cervical e tem mudado efeti-

vamente suas taxas de incidência e mortalidade². Neste estudo, mais de 50% das mulheres realizaram o exame citológico no período de até dois anos de intervalo entre um exame e outro.

Nas análises sociodemográficas, a faixa etária mais acometida foi aquela entre 31 e 40 anos. Em média, 10% das mulheres após 30 anos têm resultados positivos para NICs de alto grau, que estão relacionadas com a infecção persistente do vírus, e que quase sempre progredem para o câncer^{1,11}. Normalmente, o primeiro contágio pelo HPV ocorre na adolescência devido ao início precoce da vida sexual, após isso é provável um longo período de evolução, o que poderia justificar a incidência em mulheres de meia idade¹². Quanto ao grau de escolaridade, os resultados revelaram um perfil de mulheres no qual mais da metade não chegou ao terceiro grau. Estudos semelhantes apresentaram percentual maior que 80% das mulheres com cinco anos ou menos de educação¹³. Esse indicador socioeconômico demonstra que a população de baixa renda não tem informação suficiente para buscar a realização do exame, levando à infecção prolongada por HPV e consequentemente ao câncer cervical¹⁴. Mulheres com maior grau de instrução buscam mais informações, preocupam-se mais com a saúde e realizam exames periodicamente, aumentando as chances de um diagnóstico precoce¹².

A coleta de dados em uma única Unidade de Saúde e o fato de se analisar uma amostra de conveniência podem representar uma limitação importante deste estudo, uma vez que possibilitam apenas a análise das frequências absolutas e relativas dos eventos. Entretanto, estudos desta natureza são escassos na região e seus resultados podem direcionar políticas públicas para a saúde da mulher no município.

Fatores como nível sócio econômico, alfabetização e conhecimento sobre os programas de prevenção do câncer de colo uterino devem ser sempre considerados como alvo para o sistema público de saúde, a fim de garantir de maneira satisfatória e sistematizada o atendimento à população⁶.

Este estudo demonstrou que mesmo com a periodicidade do exame citológico houve casos de alterações citopatológicas que podem sugerir uma possível infecção pelo HPV e consequentemente o desenvolvimento do câncer cervical. A idade e a baixa escolaridade também devem ser consideradas como fatores de risco para o desenvolvimento dessas lesões pelo vírus.

REFERÊNCIAS

1. BONNEAU, C., PERRIN, M., GENIN, A. S. & ROUZIER, R. 2014. Epidemiology and risk factors for cancer of the uterus. *La Revue du Praticien* 64:774-779.
2. WANG, L., DAI, S. Z., CUI, H. F. & XU, X. Y. 2013. Integration sites and genotype distributions of human papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 14:3837-3841.
3. IARC: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. 2014. *Cervical cancer, estimated incidence, mortality and prevalence worldwide*. Acesso em 10/12/15. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>.
4. SASLOW, D., SOLOMON, D., LAWSON, H. W., KILLACKEY, M., KULASINGAM, S. L., & CAIN, J. 2012. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 16:01-10.
5. BORNSTEIN, J., BENTLEY, J., BOSZE, P., GIRARDI, F., HAEFNER, H. & MENTON, M. 2012. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics and Gynecology* 120:166-172.
6. MESA, J. M., WERUTSKY, G., CAMPANI, R. B., WEHRMEISTER, F. C. & BARRIOS, C. H. 2013. Inequalities in Pap smear screening for cervical cancer in Brazil. *Preventive Medicine* 53:366-371.
7. KUMAR, N., SAYED, S. & MOLOO, Z. 2011. Educational needs and causes of false diagnosis of atypical squamous cells of unknown significance at a university hospital. *African Journal of Reproductive Health* 15:113-116.
8. SOLOMOM, D., SCHIFFMAN, M. & TARONE, R. 2001. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 93:293-299.
9. BAL, M. S., GOYAL, R., SURI, A. K. & MOHI, M. K. 2012. Detection of abnormal cervical cytology in papanicolaou smears. *Journal of Cytology* 29:45-47.
10. NANDA, K., MCCRORY, D. C., MYERS, E. R., BASTIAN, L. A., HASSELBAD, V. & HICKEY, J. D. 2000. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Annals of Internal Medicine* 132:810-819.
11. FRANCESCHI, S., HERRERO, R., CLIFFORD, G. M., SNIJDERS, P. J. F., ARSLAN, A. & ANH, P. T. H. 2006. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *International Journal of Cancer* 119:2677-2684.
12. SCHIFFMAN, M., WENTZENSEN, N., WACHOLDER, S., KINNEY, W., GAGE, J. C. & CASTLE, P. E. 2011. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 103:368-383.
13. FRANCESCHI, S., PLUMMER, M., CLIFFORD, G., SANJOSE, S., BOSCH, X. & HERRERO, R. 2009. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *British Journal of Cancer* 101:865-870.
14. YETIMALAR, H., KASAP, B. & CURUROSA, K. 2012. Cofactors in human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Archives Gynecology Otbstetrics* 285:805-810.