

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Prevalência de lesões cervicais de alto risco para câncer de colo do útero
em mulheres menores de 26 anos**

Carolina Travi Canabarro

Porto Alegre, 2018

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Prevalência de lesões cervicais de alto risco para câncer de colo do útero
em mulheres menores de 26 anos**

Carolina Travi Canabarro

Orientador: Profa. Dra. Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo

Co-orientador: Profa. Dra. Suzana Arenhart Pessini

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2018

*“Les grandes personnes ne comprennent jamais rien toutes seules, et c'est fatigant,
pour les enfants, de toujours et toujours leur donner des explications.”*
Antoine de Saint Exupéry

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho as minhas queridas pacientes, que com suas histórias, sua gratidão e seu carinho me impulsionam a ser cada dia uma melhor médica e, principalmente, uma melhor pessoa.

Aos meus avós pelo seu amor incondicional, por terem construído uma linda família e por estarem sempre presentes. Por terem me ensinado o valor da ternura, do respeito, do amor e da fé.

A minha mãe Simone que com coragem trilhou primeiro o caminho da pós graduação, por exercer a docência com sabedoria e competência. Por ter sempre me amado tanto e me apoiado nas decisões do caminho da vida. Pelo carinho e cuidado contínuos, pelos almoços que fazem uma pausa no dia e renovam nossas energias, pela cumplicidade e por me ouvir sempre.

Ao meu pai Gilberto que sempre esteve ao lado da quadra concentrado, apoiando e comemorando todas as minhas conquistas. Por ter me ensinado que com “força, foco e fé” somos capazes de alcançar nossos sonhos, não importando quantas vezes tenhamos que nos reinventar.

A minha irmã Nathalia, que foi minha primeira aluna e que hoje me orgulha ao exercer a Medicina. Minha boneca falante e amada, obrigada por ter estado sempre presente, mesmo à distância.

Ao meu esposo e anjo da guarda, Gregory. Obrigada por iluminar todos os meus dias com teu sorriso e teu amor. Pelo melhor colo e melhor abraço. Pelas melhores músicas e melhores viagens. Por ter te envolvido com tanto carinho nesse projeto e ter me ajudado a concluí-lo. Eu te amo, te admiro, te respeito e sou muito grata por compartilhar a jornada dessa e de outras vidas contigo.

À Dra Liliane Diefenthaler Herter, minha ginecologista, professora, instrutora, amiga e grande idealizadora deste trabalho, que envolve o cuidado das nossas jovens pacientes. A admiração que sempre tive pelo teu trabalho certamente contribuíram para minha escolha pela Medicina e pela Ginecologia.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Dra Mila Behar de Moura Pontremoli Salcedo, por me impulsionar a seguir buscando conhecimento através do R4 em Ginecologia e do Mestrado Acadêmico. Por sua dedicação à área de Patologia do Trato Genital Inferior que me motivou a também desenvolver especial apreço pelo tema. Pelo seu brilhante trabalho social juntamente à equipe do MD Anderson Cancer Center, que oferece auxílio a comunidades carentes, transformando trajetórias e salvando vidas.

A minha co-orientadora, Dra Suzana Arenhart Pessini, referência internacional em ginecologia oncológica, pelo seu incentivo durante a residência médica, pela clareza e rigor científico de suas condutas.

Ao Dr Gustavo Py Gomes da Silveira (*in memoriam*), pela suas histórias e memórias que encantavam minhas manhãs de residente de ginecologia. Pelo seu legado e contribuição inestimáveis para o ensino e a ciência médica.

À Dra Fernanda Niederauer Uratani, pela sua contribuição como preceptora durante a minha formação e por ter possibilitado a realização deste estudo através da comunicação com a Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre, na pessoa da Dra Luciane Rampanelli Franco, que prontamente apoiou essa iniciativa.

À querida Dra Cristina Maria Almeida dos Santos, médica ginecologista da equipe de Registro de Câncer da Prefeitura Municipal de Porto Alegre, pela sua calma, sorriso e disponibilidade em auxiliar.

À Dra Patrícia Conzatti Vieira, médica da Equipe de Vigilância de Eventos Vitais da Prefeitura Municipal de Porto Alegre, por suas orientações em relação às submissões para o Comitê de Ética e as ideias de busca de pacientes no complicado sistema de informações digitais.

Aos queridos preceptores da obstetrícia em especial ao Dr Rui Silveira, Dra Débora Todeschini Coral, Dra Rita de Cássia de Azambuja, Dr André Saute e Dr José Antônio Perrone Soares que me acompanharam nos primeiros procedimentos cirúrgicos sempre com tranquilidade e segurança e são referências na minha prática obstétrica. Agradecimento especial ao Dr José

Antônio Perrone Soares a quem sempre recorro para discussão das melhores evidências em obstetrícia.

Ao Dr Omar Moreira Bacha, um grande expoente da cirurgia ginecológica oncológica, que mais do que um professor e mestre, foi o grande mentor e a inspiração da minha especialização em ginecologia oncológica. Sua dedicação e competência com as pacientes são exemplos da boa prática da medicina. Sua amizade e seu apoio me tornaram uma médica mais confiante e certamente mais competente.

A Dra Carla Maria de Martini Vanin, excelente médica e educadora, que não mede esforços para aprimorar a residência médica em ginecologia e obstetrícia. Pela sua grandiosa contribuição durante minha formação profissional, pelo seu senso de justiça e por sempre encontrar o equilíbrio e união mesmo diante dos maiores desafios.

A Dra Raquel Papandreu Dibi que conheci ainda durante a minha graduação em medicina e a quem admirei desde sempre. Por ter me apresentando a cirurgia videolaparoscópica ainda no primeiro ano da residência, por ser uma grande ginecologista e uma grande pessoa.

A Dra Rosilene Jara Reis pela sua generosidade, alegria em ensinar, pela segurança que transmite e por ter sido tão importante neste ano que inicio minha trajetória como cirurgiã oncológica. Obrigada por dividir as manhãs de segunda-feira de ambulatório, as noites de segunda-feira de bloco cirúrgico e também as de terças-feiras de cirurgia, sempre com entusiasmo, compartilhando experiências e multiplicando conhecimento. Sou muito grata por aprender contigo todos os dias.

Ao Dr João Pedro Pinheiro Hoefel por ter me acolhido neste primeiro ano após o R4 e por permitir que eu siga aprimorando as minhas habilidades e competências cirúrgicas em ginecologia. Obrigada por dividir e discutir casos, pelas lições de vida ao se deparar com situações cirúrgicas adversas, pelas quintas-feiras de bloco cirúrgico com boa energia e boa música, por ser um exemplo de competência e dedicação.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, na pessoa do Dr Luiz Fernando da Costa Vieira, primeiramente por ter me legado uma formação de qualidade, da qual muito me orgulho; da mesma forma pelas oportunidades que me proporcionou, por sempre ter acreditado no meu potencial e por ter me incentivado e apoiado na continuidade da minha formação profissional, através da pós-graduação.

Aos professores Dr Fabio Firmbach Pasqualotto, Dra Eleonora Bedin Paqualotto, Dr Dino Roberto Soares De Lorenzi, Dr Asdrubal Falavigna, Dr José Mauro Madi e Dr Breno Fauth de Araújo que me propiciaram as primeiras experiências de iniciação científica durante a graduação. Um agradecimento especial ao Dr Renato Luis Rombaldi, meu paraninfo, e à Dra Adriana de Carli Sonda – mais do que professores, são grandes amigos.

À Dra Flávia Frustockl pela sua paciência, didática e empenho que me permitiram aprimorar meus conhecimentos em patologia do trato genital inferior.

À Dra Laura Massuco Pogoreslky, Dra Luciana Segat e todos colegas do Programa de Pós Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por terem tornado o mestrado um ambiente de amizade, além do aprendizado. O convívio com vocês foi motivador!

A Charles Ferreira, professor, mestre da estatística, que transformou essa ciência em possível e até agradável. Obrigada pela paciência, pelos conselhos e por ter estado comigo nesta desafiadora fase de finalização do estudo, sempre acreditando que tudo daria certo.

As minhas melhores amigas, Cauana, Elisa, Flávia, Mariana e Roberta, com quem sempre divido minhas conquistas. Pela torcida, por estarem sempre presentes, por me ouvirem e motivarem. E aos grandes amigos que a medicina me deu – Ana Paula Jacobs, Caroline Peixoto Bandeira, Jorge Alberto Menegasso Vieira e Lucas Piccoli Conzatti – vocês são uma “família do coração” incrível.

As minhas técnicas de ginástica rítmica e ballet da SOGIPA, Michelle Guiramand e Paula Pascual, que me ensinaram a ter disciplina, responsabilidade, garra e que mantem a torcida constante pelo meu sucesso.

A minha querida família, que acredita, torce e se encanta com minhas pequenas descobertas desde o dia em que eu ainda não sabia que poderia alcançar estes horizontes.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	11
LISTA DE FIGURAS.....	13
LISTA DE TABELAS	14
RESUMO.....	15
ABSTRACT.....	17
INTRODUÇÃO	19
REVISÃO DA LITERATURA	21
Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	21
Mapa Conceitual.....	22
REVISÃO DA LITERATURA	23
Colo do útero	23
Anatomia.....	23
Citologia e histologia.....	24
Papilomavírus humano (HPV)	26
Rastreamento	29
Testes de rastreamento	29
Exame citopatológico	30
Testes para detecção de HPV	33
Evidências relacionadas à comparação entre os testes de rastreamento (citologia e testes moleculares).....	34
Exames adicionais	36
Colposcopia	36
Rastreamento em adolescentes e adultas jovens	38
Políticas Públicas.....	40
Internacional	41
Estados Unidos	41
Canada.....	42
Austrália	42
Reino Unido	43

Brasil	43
Ministério da Saúde	43
Porto Alegre	46
Vacina contra HPV	47
JUSTIFICATIVA.....	50
HIPÓTESES.....	51
Hipótese nula (H_0)	51
Hipótese alternativa (H_1).....	51
OBJETIVOS.....	52
Objetivo principal	52
Objetivos secundários.....	52
REFERÊNCIAS.....	53
ARTIGO EM INGLÊS.....	65
CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
PERSPECTIVAS.....	86
ANEXOS	87
Instrumento de coleta	87
Termo de sigilo.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS

AGC – Células glandulares atípicas

AIS – Adenocarcinoma *in situ*

ASC – Células escamosas atípicas

ASCCP – Sociedade Americana para Colposcopia e Patologia Cervical
(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)

ASC-H – Células escamosas atípicas, não podendo excluir LIEAG

ASC-US – Células escmosas atípicas de significado indeterminado

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CP – Exame citopatológico

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration

HC2 – Hybrid Capture 2

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV – Papilomavírus Humano

HSIL – Lesão Intraepitelial de Alto Grau

IFCPC – International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy

INCA – Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva

JEC – Junção escamo-colunar

LCR – Long control region

LEEP – Loop Electrosurgical Excision Procedure

LSIL – Lesão Intraepitelial de Baixo Grau

MS – Ministério da Saúde

NCR – Non-coding region

NCSP – National Cervical Screening Program

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

NTCC – New Technologies for Cervical Cancer Screening

OMS – Organização Mundial da Saúde

ORF – Open reading frames

PAISM – Programa Integral de Atenção à Saúde da Mulher

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PNI – Programa Nacional de Imunizações

RNA – Ácido ribonucleico

RS – Rio Grande do Sul

SISCOLO – Sistema de Informação do Câncer de Colo Uterino

SOE – Sem outra especificação

SRC – Serviço de Referência para Diagnóstico e Tratamento de Lesões Precursoras de Câncer do Colo do Útero

SUS – Sistema Único de Saúde

URR – Upstream regulatory region

USPSTF – United States Preventive Services Task Force

VLP – Virus-like particle

ZT – Zona de transformação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mapa conceitual

Figura 2 – Anatomia macroscópica do colo do útero

Figura 3 – Células escamosas normais

Figura 4 – Estrutura da ectocérvice

Figura 5 – Grupamento de células glandulares secretoras normais, com padrão típico em favo de mel

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Anormalidades de células epiteliais – adaptado conforme os critérios de Bethesda

Tabela 2 – Nomenclatura citopatológica evolutiva

Tabela 3 – Testes de detecção para HPV

RESUMO

Introdução e objetivo: O câncer de colo do útero no Brasil representa o terceiro tumor mais frequente no sexo feminino, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma. O início do rastreamento populacional e sua periodicidade divergem na literatura. O Ministério da Saúde recomenda que o rastreamento com exame citopatológico seja realizado preferencialmente a partir dos 25 anos de idade para mulheres que já tenham iniciado atividade sexual. O objetivo deste estudo é descrever a prevalência local de citologia de colo uterino alterada em pacientes adolescentes e adultas jovens e avaliar as características do grupo que apresentar lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL).

Método: Estudo retrospectivo realizado na cidade de Porto Alegre no período compreendido entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017. A amostra do estudo foi constituída por exames citopatológicos de mulheres com idade menor ou igual a 25 anos, coletados no Sistema Único de Saúde, na atenção primária. Os dados coletados foram extraídos de uma base de dados digitalizada pertencente ao programa de rastreamento regional. Os dados clínicos das pacientes com HSIL foram acessados a partir dos registros eletrônicos disponíveis. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS versão 18.0 (Chicago: SPSS Inc., 2009).

Resultados: A amostra constituiu-se por 26225 exames citopatológicos, em pacientes entre 10 e 25 anos. Alterações escamosas cervicais foram identificadas em 4,3%: 737 (2,8%) com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), 14 (0,1%) com células escamosas atípicas, não podendo excluir HSIL, 348 (1,3%) com lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) e 38 (0,1%) com HSIL. Não houve casos documentados de células glandulares atípicas, adenocarcinoma ou carcinoma invasor. Houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de HSIL conforme o grupo etário: pacientes até 21 anos (0,1%), 21 a 24 anos (0,2%) e 25 anos (0,2%) ($p=0,015$). O seguimento das pacientes HSIL foi possível em 73,7% dos casos (28/38). A exérese da zona de transformação foi realizada em 12

pacientes, sendo em 9 casos confirmado o diagnóstico de HSIL em exame anatomopatológico.

Conclusão: Devido a baixa prevalência da HSIL antes dos 21 anos, sugere-se que o início do rastreamento para câncer de colo do útero seja realizado a partir desta idade.

Palavras-chave: câncer de colo do útero, rastreamento, adolescente, adulto jovem, lesões intraepiteliais escamosas cervicais

ABSTRACT

Introduction and objective: In Brazil, cervical cancer represents the third most frequent cancer in women. The age of starting screening and its periodicity diverge in the current knowledge. The Brazilian government guideline suggests the cervical cancer screening should start at 25 years old. The objective of this study is to describe the local prevalence of cervical intraepithelial lesions in Pap Test in a population of adolescents and young adults and evaluate the characteristics of the group of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL).

Methods: Retrospective descriptive cross-sectional study conducted in the city of Porto Alegre in the period between January of 2016 to December of 2017, enrolling cervical cytology from women 25-year-old or younger in primary care settings. Data were collected from digitized database from local screening cervical cancer program. The medical records were accessed in hospitals of the city that the patients with high grade Pap results were referred to. Statistical analysis was performed using SPSS version 18.0 (Chicago: SPSS Inc., 2009).

Results: A total of 26225 cervical cytology exams were included from patients between 10 to 25 years old. Cervical intraepithelial cell abnormalities were identified in 4.3%: 737 (2.8%) with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), 14 (0.1%) with atypical squamous cell, cannot exclude HSIL (ASC-H), 348 (1.3%) with low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 38 (0.1%) with HSIL. There weren't cases of atypical glandular cells, adenocarcinoma or squamous cell carcinoma or other malignant neoplasms. There was statistically significant difference between HSIL prevalence in patients up to 21 years (0.1%), 21 to 24 years (0.2%) and 25 years (0.2%), ($p=0.015$). Follow-up was possible in 73.7% (28/38) of the HSIL Pap Tests. Excision of transformation zone was performed in 12 patients and in 9 the final pathology result confirmed HSIL.

Conclusions: Considering the low prevalence of HSIL before 21 years old, we suggest that screening for cervical cancer screening start from this age.

Key-words: cervical cancer, screening, adolescent, young adult, squamous intraepithelial lesion

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero no Brasil representa o terceiro tumor mais frequente no sexo feminino, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma, com incidência de 15590 casos no ano de 2014 – seguindo o câncer de mama e o câncer colorretal. A estimativa é de que haverá 16370 novos casos em 2018 (1). É considerado a quarta causa de morte em mulheres por câncer, tendo sido responsável por 5430 óbitos em 2013 em todo o território nacional (1).

A história natural do câncer de colo uterino requer a presença dos tipos de papilomavírus humano (HPV) de alto risco oncogênico (2-4). Estima-se que 75% das pessoas sexualmente ativas serão infectadas pelo HPV durante a vida (5), sendo que as taxas são maiores em adolescentes, chegando a 82% (6). Mais de 50% das adolescentes terão contato com esse vírus em até quatro anos após início da atividade sexual (7), independente do número de parceiros. Embora mais de 90% das infecções por HPV tenham remissão espontânea em um ano (8), em alguns casos, após superar os mecanismos do sistema imune, o vírus inicia um processo de alterações epiteliais que podem evoluir para lesões pré-neoplásicas ou para câncer de colo do útero (9).

As lesões precursoras do carcinoma de colo do útero podem ser identificadas no exame citopatológico de colo do útero, embora seu diagnóstico seja confirmado apenas por exame histopatológico. O momento para início da coleta de Papanicolau, bem como a periodicidade de sua realização apresentam divergências na literatura. Sabe-se que a ocorrência do câncer de colo do útero está concentrada preferencialmente naquelas mulheres que nunca foram rastreadas ou naquelas que foram rastreadas de forma inadequada (10, 11). A alta prevalência e morbi-mortalidade justificam um programa de rastreamento populacional.

O risco de desenvolvimento desta patologia na adolescência é raro (12), com incidência de 1-2 casos a cada 1000000 (13). Estudos demonstram

que o rastreamento antes dos 25 anos não apresenta impacto na redução da sua incidência ou mortalidade (12, 14) e que o início precoce da coleta pode implicar intervenções desnecessárias (15), com prejuízo na vida reprodutiva das pacientes, bem como dano psíquico (16-18).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda que a coleta iniciasse aos 25 anos para mulheres que já tenham atividade sexual e que seja realizada até os 64 anos (19, 20). Nas mulheres sem história de atividade sexual o exame não está indicado. A periodicidade do exame citopatológico, de acordo com as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero deve ser trienal, após dois resultados consecutivos negativos (19, 20).

A estratégia de rastreamento em pacientes menores de 25 não está bem estabelecida. A Associação Americana de Ginecologistas e Obstetras e a Sociedade Americana de Câncer recomendam o início do rastreamento aos 21 anos (2, 21, 22). Essa recomendação não é sustentada por outras sociedades, como australiana, britânica e canadense (23-25), que sugerem rastreamento após os 25 anos. Na cidade de Porto Alegre há uma recomendação da Prefeitura Municipal para que o rastreamento seja iniciado a partir dos 18 anos para todas as mulheres ou, se vida sexual ativa, em qualquer idade.

O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de citologia alterada de colo do útero, com identificação de lesões de alto risco para desenvolvimento de câncer de colo uterino em pacientes com idade menor ou igual a 25 anos atendidas pela rede municipal da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

REVISÃO DA LITERATURA

Estratégias para localizar e selecionar as informações

Para embasamento teórico foi realizada uma estratégia de busca na base de dados eletrônica PubMed. As palavras-chave utilizadas foram: Cervix Uteri, Papanicolaou Test, Prevalence, Adolescence, Young Adult, de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Não foram selecionados filtros de exclusão.

A estratégia de busca está demonstrada abaixo:

```
"Cervix Uteri/cytology"[Mesh] OR "Cervix Uteri/microbiology"[Mesh]
OR "Cervix Uteri/pathology"[Mesh] OR "Cervix Uteri/virology"[Mesh] OR
Cervixes OR "Uterine Cervix" OR "Cervix, Uterine" OR Cervix) AND
("Papanicolaou Test"[Mesh] OR Papanicolaou OR "Test, Papanicolaou"
OR "Pap Test" OR "Test, Pap" OR "Pap Smear" OR "Smear, Pap" OR
"Papanicolaou Smear" OR "Smear, Papanicolaou") AND prevalence AND
(adolescenc* OR "aged 19" OR "aged 20" OR "aged 21" OR "aged 22"
OR "aged 23" OR "aged 24" OR "young adult" OR "young adults")"
```

Após leitura dos títulos e revisão de seus resumos foram selecionados os artigos pertinentes. Além destes artigos, buscou-se por outros autores citados nas leituras.

Mapa Conceitual

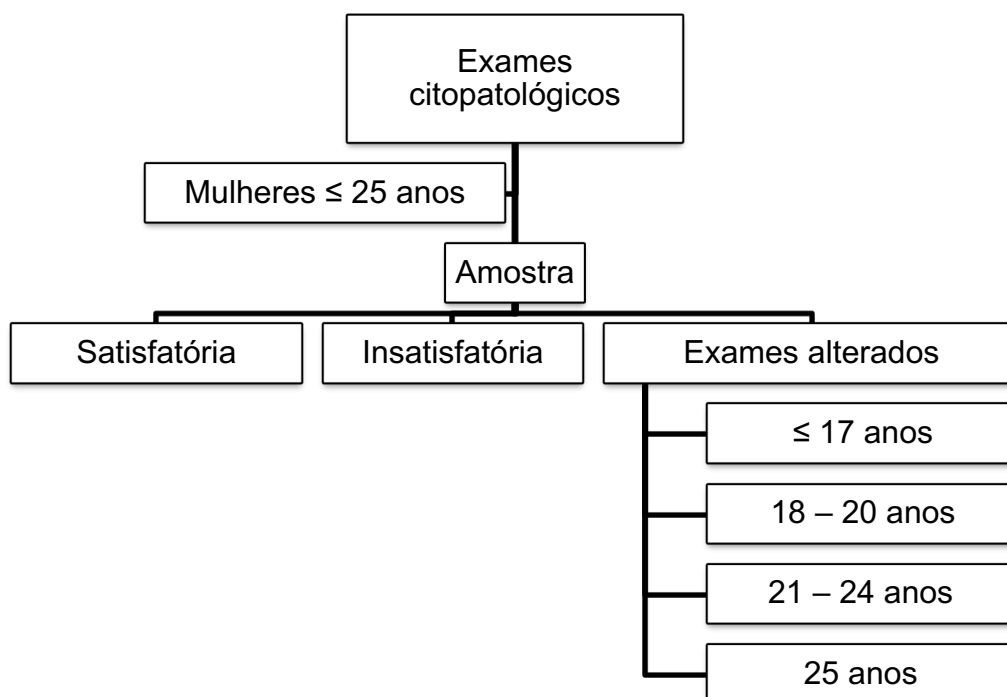


Figura 1 Mapa conceitual

Trata-se da avaliação dos exames citopatológicos em mulheres com idade menor ou igual a 25 anos, com especial ênfase na proporção de exames alterados em relação a grupos etários previamente definidos, de acordo com estratégias de rastreamento adotadas por diferentes programas de saúde pública locais, nacionais e/ou internacionais.

REVISÃO DA LITERATURA

Colo do útero

Anatomia

A compreensão da anatomia e fisiologia do colo do útero auxilia no entendimento de sua vulnerabilidade e das particularidades em relação a patogênese do desenvolvimento de lesões intraepiteliais com potencial evolução para malignidade.

O sistema reprodutivo feminino é constituído pela vulva, vagina, útero, trompas e ovário. O útero, localizado no centro da pelve, é composto por uma camada muscular (miométrio) e uma camada mucosa (endométrio) e é dividido por três segmentos: fundo, corpo e istmo. O colo do útero é uma extensão do segmento inferior. Seu formato cilíndrico ou cônico é dividido em duas porções: inferior ou vaginal – a qual se projeta no terço superior da vagina; e superior ou supravaginal – que permanece acima da vagina. Seu comprimento, em média, é de 3 a 4 centímetros (cm) e, seu diâmetro, aproximadamente 2,5cm. Entretanto, essas medidas podem variar de acordo com a idade da mulher, a paridade e a situação hormonal (26, 27).

A porção vaginal do colo do útero exterioriza-se na vagina através de um orifício, denominado orifício cervical externo. Já a porção supravaginal une-se ao corpo uterino ao nível do orifício cervical interno. Os orifícios interno e externo comunicam-se através do canal endocervical – estrutura com aproximadamente 6-8milímetros de largura e com extensão dependente do tamanho do colo uterino (26).

Ainda, o colo uterino divide-se em duas porções: ectocérvice e endocérvice. A primeira localiza-se na parte externa do orifício cervical externo; a segunda, na parte proximal ao orifício cervical externo, habitualmente no canal endocervical. Existem diferenças citológicas características de cada uma destas regiões, que determinam processos de reparação celular e mecanismos patológicos próprios da estrutura do colo do útero (26, 28).

Além das camadas da ectocérvice e endocérvice, o colo possui um tecido estromal fibromuscular denso, constituído por vasos sanguíneos, linfáticos e redes neuronais. A vascularização provém principalmente das artérias ilíacas internas, que originam ramos cervicais e vaginais. Já os vasos linfáticos drenam para as cadeias ilíacas comuns, internas, externas, obturatórias e parametriaais. A inervação é realizada através do plexo hipogástrico, sendo que a endocérvice tem múltiplas terminações nervosas sensitivas, que na ectocérvice são menos comuns (26). A anatomia do colo do útero pode ser observada na Figura 1.

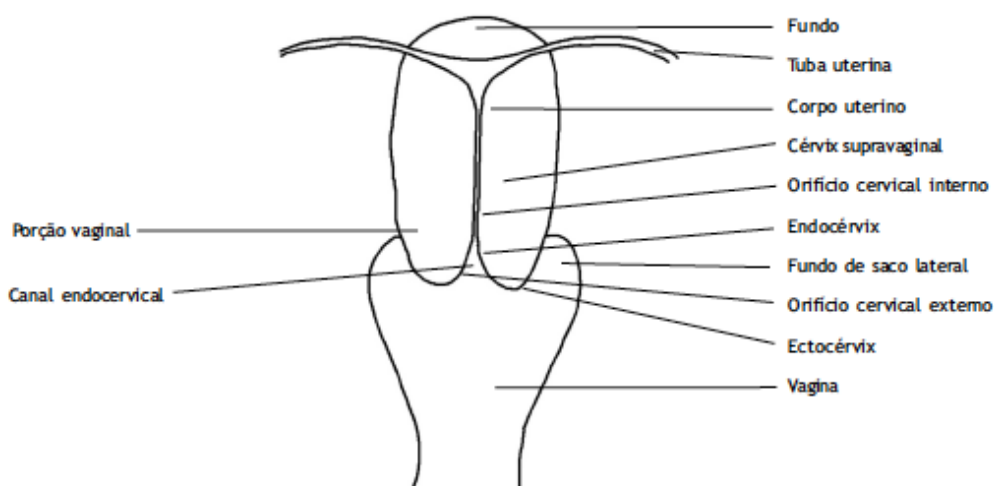


Figura 1 - Anatomia macroscópica do colo do útero⁽²⁶⁾

Citologia e histologia

O colo do útero é recoberto por células escamosas (figura 2 e 3) e colunares (figura 4) (29). A citologia constituída durante o período embrionário, a partir dos ductos de Müller, é de células colunares, compondo o epitélio colunar ou glandular, formado por uma única camada de células (30). Com a progressão do período fetal, o desenvolvimento do seio urogenital e o efeito estrogênico materno determinam o surgimento do epitélio escamoso anogenital, que substitui o epitélio colunar original (30). O epitélio escamoso é estratificado, não queratinizado e constituído por múltiplas camadas celulares que são chamadas como basal, parabasal, intermediária e superficial (figura 3) (27). Essas 15 a 20 camadas permitem a barreira de proteção, possibilitando a produção de muco e reduzindo a

capacidade de microorganismos infiltrarem-se, causando infecções genitais. O local de união do epitélio escamoso com o epitélio colunar é chamado junção escamo-colunar (JEC). Comumente localiza-se no orifício cervical externo anatômico do canal cervical, porém, na infância e adolescência, dependendo dos processos de crescimento, estímulo hormonal e substituição epitelial pode estar localizada na ectocérvice (26).

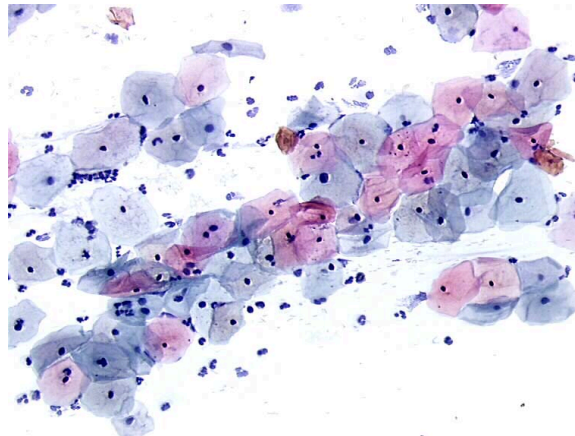


Figura 2: Células escamosas normais⁽²⁹⁾

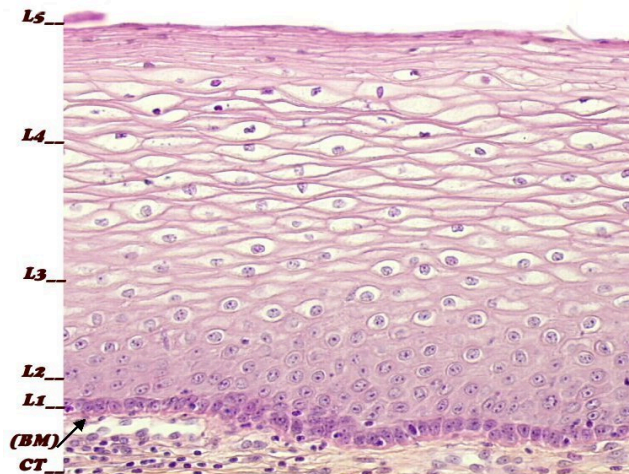


Figura 3: Estrutura da ectocérvice. CT= tecido conjuntivo, BM= membrana basal, L1=células basais (1 camada), L2= células parabasais (2 camadas), L3= células intermediárias (cerca de 8 camadas), L4= células superficiais (5 a 6 camadas) e L5= células descamativas⁽²⁹⁾

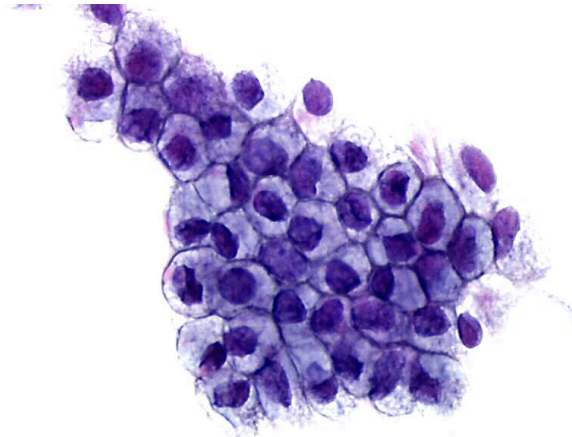


Figura 4 - Grupamento de células glandulares secretoras normais com padrão típico em favo de mel. (obj. 40x)⁽²⁹⁾

A metaplasia escamosa ocorre como um processo de substituição fisiológica desses epitélios. A área do colo uterino onde estão ocorrendo estas alterações é chamada zona de transformação (ZT) e é nela em que habitualmente ocorre o processo de carcinogênese (26).

Papilomavírus humano (HPV)

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus com DNA dupla hélice, não envelopado, pertencente à família *Papillomaviridae*. Seus capsídeos tem 60 nanômetros e aproximadamente 8000 pares de bases, que se dividem em três regiões genômicas: região E (região precoce/*early region*); região L (região tardia/*late region*); e região LCR (região de controle/*long control region*) ou URR (região regulatória/*upstream regulatory region*) ou NCR (região não codificada/*noncoding region*) (31, 32).

As regiões codificadoras, denominadas ORF (*open reading frames*) podem ser encontradas na região E e na região L. A região precoce (E) inclui sete ORF e é responsável por codificar as proteínas virais no processo de replicação. Destacam-se as proteínas E6, E7 e E2 – que já foram descritas como envolvidas em atividades oncogênicas (33). Já a região tardia é responsável por codificar as proteínas do capsídeo (L1 e L2) na etapa final do

processo de replicação. As sequências de transcrição e a origem de replicação do DNA estão na região LCR, que organiza o processo de multiplicação viral (31).

A família *Papillomaviridae* é dividida em gêneros, espécies, tipos, subtipos e variantes, de acordo com a sequência L1, pois refere-se a ORF mais estável. Existem atualmente mais de 100 tipos de HPV identificados. O gênero mais associado às doenças do trato genital é o alpha, com aproximadamente 40 tipos conhecidos, classificados em baixo risco – aqueles causadores de verrugas genitais – que tem como exemplos os tipos 6, 11 – e alto risco – associados a doenças neoplásicas – que tem como principais representantes os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 68(31). Uma das características mais importantes desse grupo é o tropismo por células epiteliais. Dessa forma, já foram identificados como agentes patológicos de diversas neoplasias, como o câncer de colo do útero, de vagina, de vulva, de pênis, de orofaringe e de ânus. Estima-se que por o HPV 16 e o HPV 18 sejam responsáveis por aproximadamente 70% dos casos dos 530000 novos casos de câncer de colo do útero anuais, enquanto os subtipos 31, 33, 45, 52 e 58 sejam responsáveis pelos outros 19% (31, 34-36). O genótipo do HPV é o melhor preditor do risco de persistência, especialmente o tipo HPV 16. Uma vez que a infecção é adquirida, a auto-inoculação é comum, tanto na região da vagina, quanto no ânus (37).

O mecanismo fisiopatológico mais aceito é de que a infecção pelo HPV na camada basal do epitélio estratificado genital seja iniciada a partir de microabrasões ou pequenos ferimentos (31, 38). Sabe-se que as únicas células capazes de iniciar a proliferação e divisão celular são as células da camada basal do epitélio escamoso, atuando como células tronco (31). Portanto, as partículas virais do HPV devem infectar essas células para permitir o estabelecimento da infecção persistente. Embora a maior parte das infecções genitais por HPV sejam auto-limitadas, com duração de poucos meses, uma pequena proporção de mulheres desenvolve infecção persistente. Estudos de coorte falharam em identificar indivíduos capazes de resolver a infecção em algumas semanas e diferenciá-los daqueles que desenvolvem infecção persistente. Independentemente da idade, a persistência da infecção cervical pelo HPV é um fator necessário para o

desenvolvimento do câncer de colo uterino, embora dados sugiram que ela nem sempre resulte em HSIL (39).

A carcinogênese induzida pelo HPV desenvolve-se através de um processo com múltiplas etapas, que resulta em um acúmulo de alterações genéticas celulares, incluindo instabilidade genética, deficiência imune, sinalização contínua de proliferação celular, evasão de supressores de crescimento, replicação continuada, resistência a apoptose celular, entre outros. A autofagia (40) e a metilação do DNA (41) são os mecanismos mais estudados no cenário atual.

A história natural da doença inicia com alterações celulares pré-neoplásicas, chamadas de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau, persistentes, geralmente induzidas pelos HPV oncogênicos. As alterações ocorrem habitualmente na ZT do epitélio colunar em epitélio escamoso – área especialmente suscetível à infecção e multiplicação do HPV – já que apresenta contínuo processo de replicação celular. O genoma viral do HPV infectante integra a célula do hospedeiro e estabelece um novo ciclo celular, associado a alterações morfológicas das células do colo do útero, determinando as lesões de alto grau e câncer invasor (32).

Pode haver regressão da infecção pelo HPV, representada pela cura. Os fatores associados a esta condição incluem mecanismos imunológicos humorais (42) e celulares (43).

As diferenças regionais relacionadas às faixas etárias e à prevalência de HPV cervical não são claramente compreendidas (44). As curvas de prevalência de HPV costumam ter um formato de U e são caracterizadas por alta prevalência de HSIL em idades precoces, seguidas por um declínio e um novo aumento da prevalência iniciando em idades mais avançadas. Em outros cenários, a prevalência de infecção por HPV aumenta linearmente e de maneira constante com o aumento da idade. Fatores potenciais que contribuem para as variações regionais podem incluir: exposição a múltiplos parceiros sexuais, a reativação de uma infecção latente ou quiescente, mudanças do sistema imunológico, variações hormonais e coinfeções por outros agentes, especialmente doenças sexualmente transmissíveis (32). Estudo multicêntrico realizado no estado de São Paulo, avaliou a associação de idade da primeira relação sexual e os resultados de citologias de mulheres

entre 18 e 34 anos, por um período de 10 anos. As pacientes foram estratificadas em dois grupos: aquelas com início da atividade sexual entre 13 e 16 anos (grupo 1) e entre 17 e 24 anos (grupo 2). Os resultados deste estudo demonstraram maior prevalência de HSIL nas mulheres com início precoce das relações sexuais (45).

Alguns cofatores foram associados ao desenvolvimento de carcinoma invasor, como paridade, uso de contraceptivos orais, tabagismo e imunossupressão (especialmente pacientes com HIV). Fatores nutricionais parecem estar relacionados ao processo de cura e também ao desenvolvimento de câncer invasor, nos casos de deficiência nutricional (32).

Estudo realizado por Teixeira *et al*, nas regiões de Campinas (São Paulo) e Curitiba (Paraná), avaliou pacientes atendidas em hospitais de referência com diagnóstico de neoplasia de colo uterino em um período de 11 anos. A prevalência da doença em pacientes menores de 25 anos foi de 1,5% (25 casos) e 1,7% (29 casos) em Campinas e Curitiba, respectivamente. Apesar da baixa prevalência, houve um aumento de casos na região de Campinas ($n=2$ ou 0,6% em 2001-2002 para $n=8$ ou 3,1% em 2011-2012), que foi atribuído a características culturais e comportamentais, bem como a alta prevalência de infecção por HPV de alto risco nessa população (46).

Existem dois tipos principais de câncer de colo do útero: carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma, sendo o primeiro mais prevalente. Ambos podem ser identificados com testes de rastreamento e o tratamento de lesões precursoras podem prevenir o desenvolvimento de neoplasia invasora (28).

Rastreamento

Conforme o *National Screening Committee* do Reino Unido rastreamento é o processo de identificação do maior risco de determinada doença em pessoas aparentemente saudáveis (47).

Testes de rastreamento

A implementação de testes de rastreamento reduziu significativamente a incidência de morte por câncer de colo do útero (48, 49). Nos Estados

Unidos da América (EUA), por exemplo, foi introduzido o programa de rastreamento em 1950 e 30 anos após, em 1980, verificou-se redução da mortalidade em 70% (50). Além disso, em estudos observacionais, o rastreamento está associado com maiores índices de cura e redução do risco de neoplasia invasora (51, 52).

Os métodos de rastreamento atualmente disponíveis incluem avaliação citológica com o teste de Papanicolaou e testes de identificação de HPV de alto risco oncogênico. Além disso, a combinação de ambos os testes, chamada co-teste, também faz parte de alguns protocolos.

Exame citopatológico

O exame citopatológico do colo do útero é um exame de esfregaço de células coletado diretamente do colo através de exame ginecológico com utilização de espéculo vaginal. Tradicionalmente, na citologia convencional, utiliza-se espátula de Ayre para coleta de células ectocervicais e escova endocervical (“cytobrush”) para coleta de células endocervicais. Na citologia em meio líquido a coleta é realizada apenas com escova endocervical. Após a coleta, as amostras endocervical e ectocervical são dispostas em lâmina citológica e fixadas com álcool a 95% (citologia convencional) ou armazenadas em meio líquido (citologia em meio líquido). Após o processamento, segundo técnica de coloração de Papanicolaou, as lâminas poderão ser avaliadas (28). A detecção de alterações celulares relacionados à infecção pelo HPV ou à transformação maligna é o principal objetivo do exame (tabela 1).

Tabela 1: Anormalidades de células epiteliais – adaptado conforme os critérios de Bethesda⁽⁵³⁾

Célula escamosa
<ul style="list-style-type: none"> • Atipia de células escamosas <ul style="list-style-type: none"> - de significado indeterminado (ASC-US) - não sendo possível excluir lesão de alto grau (ASC-H) • Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) (abrangendo: HPV / displasia leve / NIC I) <ul style="list-style-type: none"> • Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) (abrangendo: displasia moderada e grave / carcinoma <i>in situ</i> / NIC II e NIC II e NIC III) • Carcinoma de células escamosas
Célula glandular
<ul style="list-style-type: none"> • Atípicas <ul style="list-style-type: none"> - células endocervicais - células endometriais - células glandulares • Adenocarcinoma endocervical <i>in situ</i> • Adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> - endocervical - endometrial - extrauterino - sem outra especificação (SOE)
Outras neoplasias malignas
Especificar

A coilocitose é considerada alteração característica da infecção pelo HPV e caracteriza-se por zona perinuclear clara e bem definida com borda periférica de citoplasma densamente corado. Outras alterações também podem estar presentes, por exemplo disqueratose e macrocitose. No entanto, para o diagnóstico de LSIL ou HSIL, alterações nucleares devem estar presentes (53).

O potencial do exame citopatológico do colo do útero para a identificação de células neoplásicas foi apresentado pela primeira vez em 1928, na conferência de Race Betterment, em Battle Creek (Michigan), pelo médico grego George Nicholas Papanicolaou (54). Entretanto, a importância de sua descoberta não foi reconhecida até 1941, quando publicou estudo demonstrando a possibilidade diagnóstica do esfregaço cervical no câncer de colo do útero (55). Dois anos após, em 1943, publicou um atlas, desenvolvido em colaboração com o patologista Herbert Traut, intitulado “Diagnosis of

Uterine Cancer by Vaginal Smear” (56). Essas duas publicações foram fundamentais para tornar o exame citopatológico o padrão-ouro para o rastreamento do câncer de colo do útero naquela época.

Atualmente, a técnica de Papanicolaou é o exame de escolha na várias diretrizes de rastreamento de câncer de colo do útero ao redor do mundo (20). O exame convencional tem sensibilidade de 51% e especificidade de 66,6% (57), enquanto a citologia líquida tem sensibilidade de 42% a 73% e especificidade de 61,6% a 80,1% (58, 59).

Ao longo dos anos, a classificação das alterações citológicas do colo uterino foi modificada (tabela 2). A primeira classificação citopatológica foi desenvolvida por Papanicolaou com intuito de padronizar os achados microscópicos. A nomenclatura foi sendo atualizada de acordo com as novas em 2006 (60) para os exames citopatológicos no Brasil e está de acordo com os critérios de Bethesda (53).

Tabela 2 - Nomenclatura citopatológica evolutiva

Classificação citológica de Papanicolaou (1941)	Classificação histológica da OMS (1952)	Classificação histológica de Richart (1967)	Sistema Bethesda (2001)	Classificação citológica brasileira (2006)
Classe I	-	-	-	-
Classe II	-	-	Alterações benignas	Alterações benignas
-	-	-	Atipias de significado indeterminado	Atipias de significado indeterminado
Classe III	Displasia leve	NIC I	LSIL	LSIL
	Displasia moderada e acentuada	NIC II e NIC III	HSIL	HSIL

Classe iV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)	HSIL AIS
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Testes para detecção de HPV

A presença de HPV pode ser diagnosticada através de testes de DNA e RNA. Estes testes identificam alguns tipos de HPV oncogénicos (tabela 3). As amostras para a testagem podem ser obtidas através de swabs, escovas ou tampões que posteriormente são colocados em contato com um meio de transporte (61). Em alguns meios líquidos, a mesma amostra pode ser avaliada em relação a citologia e teste de HPV. Diversos estudos demonstraram que o teste de HPV isoladamente ou combinado à citologia cervical é mais sensível do que a citologia na detecção de lesões cervicais de alto ou baixo grau (62-64).

Existem quatro testes aprovados para uso pelo *Food and Drug Administration* (FDA), associado ou não ao CP, quando indicado (tabela 3). O primeiro teste para detecção de HPV DNA – o Hybrid Capture 2 (Qiagen, Gaithersberg, MD, USA) - foi aprovado pelo FDA em 2003 e detecta quantitativamente a presença de 13 tipos de HPV de alto risco. Posteriormente, em 2009, o Cervista HPV HR (Hologic) acrescentou o tipo HPV-66 aos tipos já identificados pelo HC2. Também está disponível o Cervista 16/18 que detecta especificamente esses dois tipos. Já o Cobas 4800 (Roche Molecular Systems, Alameda, CA USA) baseia-se em reação em cadeia de polimerase e detecta 14 tipos de HPV com uma sensibilidade de detecção de apenas 10 cópias de HPV DNA em 1000 células de DNA humano equivalente. Este é o único teste aprovado pelo FDA para rastreamento primário. O Aptima mRNA (Gen-Probe, San Diego, CA, USA) identifica 14 tipos de HPV de alto risco com sensibilidade de 100% e especificidade de 84%.

Tabela 3: Testes de detecção para HPV

Teste	Tipos de HPV identificados	Resultado
Hybrid Capture 2 (HC2)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 (não 66)	Agrupado*
Cervista HPV HR	16, 18	Específico para HPV 16/18
	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	Agrupado*
Cobas HPV	16, 18	Específico para HPV 16/18
	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	Agrupado*
Aptima mRNA	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	Agrupado*
	16, 18, 45	Específico para HPV 16, 18 e 45

* Agrupado: resultado positivo para qualquer um dos tipos triados, mas não específico para algum dos tipos.

Evidências relacionadas à comparação entre os testes de rastreamento (citologia e testes moleculares)

O advento dos testes moleculares nas últimas duas décadas e as evidências demonstrando elevadas sensibilidade e especificidade fizeram com que a comunidade científica buscasse o delineamento de estudos com o objetivo de comparar a acurácia entre os métodos de rastreamento.

O ARTISTIC trial incluiu 24510 mulheres britânicas de 20 a 64 anos que foram randomizadas (3:1) para citologia em meio líquido isolada comparada a citologia e teste HPV. As principais questões que o grupo de autores almejavam responder eram: se a combinação do teste molecular com citologia culminaria em uma redução na incidência de LSIL, se o teste seria custo efetivo e se implicaria efeitos adversos psicossociais ou sexuais. Nesse estudo, o teste molecular não aumentou a eficiência da citologia em meio líquido embora estivesse associado a maior valor preditivo negativo e não foram detectados efeitos adversos psicossociais ou sexuais relevantes. Com relação a custo-efetividade, a associação CP e teste HPV (inicial) não foi custo efetiva, mas a utilização do HPV como estratégia primária (isolada) ou

triagem após a citologia alterada foi mais custo-efetiva do que a citologia sem teste molecular. O estudo chamou a atenção para a validade discutível dos achados na era pós vacina (65).

O estudo POBASCAM, grande ensaio clínico randomizado delineado entre 1999 e 2002 e publicado em 2012, se destinou a avaliar a eficiência da PCR para HPV associada a citologia comparada à citologia isoladamente. O objetivo do estudo era avaliar se a eficiência do rastreamento era aumentada pela associação do PCR. As duas principais hipóteses eram de que para mulheres com um teste HPV negativo associado a citologia normal o risco de lesões de alto grau seria muito menor do que o aceitável, o que permitiria ampliar o intervalo de rastreamento; e de que haveria um menor encaminhamento para avaliação colposcópica. A população estudada foi de 44102 mulheres holandesas com média de idade de 42,8 anos. O estudo concluiu que a utilização do teste molecular no rastreamento populacional foi factível e amplamente aceita por médicos e pacientes. Além disso, a implementação do mesmo levava à detecção precoce de lesões clinicamente relevantes e aumentava a proteção contra lesões de alto grau e câncer cervical. Em virtude disso, sugeriu-se realizar o teste HPV DNA para mulheres maiores de 29 anos (66).

O NTCC (*New Technologies for Cervical Cancer Screening*) recrutou randomicamente, em 2004, mais de 84000 mulheres para CP convencional, CP em meio líquido com teste HPV (co-teste) ou teste HPV isolado. Os dados publicados em 2010 concluíram que o teste molecular é mais eficiente do que a citologia na prevenção do câncer cervical invasivo à medida que diagnostica mais precocemente lesões de alto grau; entretanto, em mulheres jovens o teste molecular esteve mais relacionado a um sobrediagnóstico de NIC2 (67).

O estudo ATHENA envolveu 40901 mulheres e foi o primeiro estudo prospectivo que se propôs a avaliar a performance do rastreamento primário com teste molecular para HPV na população dos Estados Unidos. Esse estudo comparou três estratégias com seguimento de 3 anos: citologia em meio líquido seguida pelo teste molecular somente em pacientes com ASC-US; estratégia híbrida, com citologia dos 25-29 anos e co-teste (citologia em meio líquido + Cobas HPV teste) \geq 30 anos; e Cobas HPV isoladamente. O

estudo concluiu que o rastreamento primário com teste HPV é 28% mais sensível do que a citologia para o diagnóstico de HSIL em mulheres ≥ 25 anos e 24% mais sensível em ≥ 30 anos. O aumento da sensibilidade foi associado a um maior número de colposcopias quando comparado à citologia ou à estratégia híbrida; no entanto o número de colposcopias necessárias para um diagnóstico de HSIL não diferiu entre os grupos (68).

Por fim, uma metanálise de 40 artigos publicados entre 1992 e 2015 incluiu os grandes ensaios clínicos europeus (Swede-screen, POBASCAM, ARTISTIC e NTCC) - com o objetivo de determinar a acurácia diagnóstica do teste de HPV para detectar a presença de HSIL e adenocarcinoma *in situ* e compará-lo com citologia convencional ou citologia em meio líquido em mulheres com 30 anos ou mais. A conclusão foi de que a testagem molecular tem maior sensibilidade que a citologia, mesmo para lesões de baixo grau e ASC-US e que o valor preditivo negativo deste teste aproxima-se de 100% e que confere 60 a 70% mais proteção contra câncer cervical invasivo em um tempo de seguimento de 6,5 anos (69). No entanto, teste de HPV está mais associado a falsos positivos do que o teste citológico, com encaminhamentos para investigação desnecessários (69).

O protocolo do estudo Compass, publicado em 2018, desenvolvido pelo Australia's National Cervical Screening Program (NCSP), randomizará mulheres de 18 a 69 anos em dois grupos de rastreamento. O primeiro realizará citologia em meio líquido associada a teste de HPV nos casos de baixo grau; o segundo realizará teste de HPV com encaminhamento a colposcopia em caso de HPV 16/18. Pacientes positivas para outro tipo oncogênico de HPV serão divididas em dois grupos, sendo um citologia em meio líquido e outro citologia *dual-stained* (além da citologia, acrescentam-se as avaliações de p16 e Ki-67 nos casos em que há LSIL ou ASC-US e /ou HPV positivo). O objetivo do estudo é comparar a citologia com teste de HPV em uma população com alta cobertura vacinal (70).

Exames adicionais

Colposcopia

A colposcopia é um exame de imagem que permite a visualização do colo do útero através de equipamento denominado colposcópio – microscópio

binocular com uma fonte de luz e uma lente objetiva convergente fixada a um apoio, podendo alcançar aumento de 55 vezes. Trata-se de uma avaliação minuciosa e sistemática com ênfase no epitélio superficial e nos vasos sanguíneos do estroma adjacente do colo do útero. Apesar de o termo colposcopia referir-se ao exame do colo do útero, usualmente também é utilizada no sentido de avaliação de todo sistema genital feminino inferior, incluindo a vulva e a vagina. O principal objetivo é localizar alterações sugestivas de lesão intraepitelial ou de invasão e orientar a realização da biópsia (28). Não é utilizada como método de rastreamento, mas como avaliação após resultado insatisfatório ou alterado de CP (71).

É realizada através da observação do colo do útero após aplicação de solução salina, seguida de ácido acético diluído (3 a 5%) e posteriormente solução aquosa de lugol (solução de iodo diluída em 4 ou 2 partes)(28). Quando aplicado ácido acético, esta substância causa uma coagulação reversível ou precipitação das proteínas nucleares e citoqueratinas. Portanto, o efeito do ácido acético dependerá da quantidade de proteínas nucleares presentes no epitélio. Nas lesões intraepiteliais ocorre máxima coagulação, pois contém inúmeras partículas protéicas provenientes da replicação do HPV e esse aglomerado de proteínas impede a passagem de luz pelo epitélio, não permitindo a visualização da vascularização estromal subjacente – esse fenômeno é chamado acetobranqueamento. É importante pontuar que não apenas lesões de alto grau e lesões neoplásicas tem característica acetobranca. Áreas de metaplasia escamosa imatura, regeneração epitelial após processos inflamatórios, epitélio com leucoplasia e lesões condilomatosas são alguns exemplos em que essa alteração também pode ocorrer(26).

A nomenclatura utilizada para avaliação colposcópica foi desenvolvida pela *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC) e aceita no Congresso Mundial do Rio de Janeiro em 2011 e orienta avaliação geral, descrição de achados normais, achados anormais, suspeita de invasão e miscelâneas (como endometriose, presença de pólipos, inflamação, estenose ou outras) (72).

Rastreamento em adolescentes e adultas jovens

Embora a incidência de câncer cervical em mulheres jovens seja rara (15), uma alarmante quantidade de CPs é realizada nessa população anualmente. Devido a baixa progressão das lesões e ao alto *clearance* nessa população, a literatura atual sugere que o rastreamento abaixo dos 21 anos, independentemente da atividade sexual, levaria a mais riscos do que benefícios e que o tratamento de HSIL aumentaria a incidência de desfechos obstétricos adversos (15, 73). Evidência de estudos observacionais indica que o tratamento de lesões pré-neoplásicas com técnicas como conização à frio e exérese de ZT com cirurgia de alta frequência são associadas com desfechos obstétricos adversos, como trabalho de parto prematuro (73).

Considerando-se somente o fator econômico, nos EUA, o custo estimado por exame, incluindo consulta médica, seria de 60 dólares(74). No estudo de Ekwueme et al analisando-se os anos de 2003 e 2004 em que os americanos rastrearam 2700000 mulheres de 15 a 19 anos, o custo anual estimado seria de 164 milhões de dólares ou 11 milhões de dólares por caso de câncer de colo do útero (74). Já no Canadá, em 2008, incluindo-se somente pacientes entre 18 e 20 anos submetidas a CP, o custo estimado seria de aproximadamente 57 milhões de dólares canadenses para rastreamento, tratamento e seguimento (75).

Um relatório canadense estimou que no ano de 2012 teriam sido realizados mais de 230 mil CPs entre 18 e 20 anos de idade. Destes, mais de 12 mil foram classificados como LSIL e pelo menos 6 mil como HSIL, demandando a realização de 32 mil colposcopias, 13 mil biópsias e 7 mil LEEP (75). Considerando o estudo de Kyrgiou *et al*, em 2014, que estimou perda fetal de segundo trimestre de 1,6% relacionada a tratamentos de lesões cervicais, seria esperado nesta população rastreada 77 abortamentos de segundo trimestre, o que superaria significativamente a incidência de câncer de colo do útero nesta faixa etária (76).

Um estudo de revisão sobre a realização de CP em menores de 25 anos, publicado em 2017 por Rousselín *et al* concluiu que adolescentes e adultas jovens costumam ter uma alta prevalência de infecções por HPV, acompanhada por um alto *clearance*, elevada frequência de alterações

citológicas de baixo grau e raramente lesões de alto grau e carcinoma. Em virtude disso, o rastreamento cervical nesta população não seria uma atitude adequada e o diagnóstico de alterações citológicas ou histopatológicas demandaria uma conduta e seguimento específicos (77).

O estudo publicado por Henrique et al em 2017, que incluiu citologias realizadas entre 2006 e 2014 pela Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, avaliou 177075 CPs, dos quais 5626 pertenciam a adolescentes menores de 20 anos. Este estudo apresentou os seguintes achados: alterações escamosas em 539 (9,36%) na faixa etária de menores de 20 anos, 763 (8,76%) na população de 20 a 24 anos e de 7700 (4,73%) na população de 25 a 99 anos. Os adolescentes e adultos jovens tiveram uma maior prevalência de alterações escamosas do que os adultos ($p < 0,01$), sendo que as alterações mais comuns em adolescentes (97,4%) foram LSIL (52,79%), seguido por ASC-US (44,61%) e HSIL (11%). Nenhum caso de carcinoma foi identificado em adolescentes. No grupo de maiores de 25 anos, LSIL também foi alteração mais frequente (76,33%); no entanto, uma porcentagem relevante de HSIL esteve representada (24%) (78).

Benard et al ao avaliar os dados do programa nacional do registro de câncer – com cobertura de 92% da população dos Estados Unidos – entre 1999 e 2008 concluiu que o câncer cervical é muito raro em mulheres jovens e que a implementação de programas de rastreamento com CP nas quatro últimas décadas detectou um número muito pequeno de câncer cervical em menores de 25 anos. Nesse estudo, 1% dos casos de câncer de colo do útero foram diagnosticados em mulheres com menos de 20 anos, 21% ocorreram entre os 20 e 29 anos e 78% na faixa etária dos 30 a 39 anos. Nas mulheres de 20 a 24 anos, nesta população, mais de 6 milhões de CPs foram realizados, com identificação de 125 casos de câncer cervical anualmente, o que significa a realização de 55 mil exames para diagnosticar um caso de câncer cervical. Entre os 35 e 39 anos, o número necessário de exames para um diagnóstico de câncer é de 4921. Concluiu, portanto, que o rastreamento nesta população é um potencial causador de dano e de intervenções invasivas desnecessárias (15).

O impacto psicossocial da testagem do HPV como adjunto a citologia cervical no rastreamento do câncer de colo do útero foi estudado por

Kitchener et al em um ensaio clínico randomizado, que incluiu mulheres de 20 a 64 anos. Este estudo demonstrou que o resultado de teste HPV positivo em mulheres com exame citológico normal parece impactar negativamente sua satisfação sexual pelo menos a curto prazo. Este efeito não é percebido em mulheres com citologia alterada (79).

Estudo realizado na Austrália por Phillips et al em estudantes de psicologia de 17 a 24 anos se propôs a avaliar como a informação a respeito de prevenção desnecessária com testes diagnósticos afeta a intenção de submeter-se a rastreamento do câncer cervical. Este estudo concluiu que a intenção de rastrear em mulheres jovens está mais relacionada a sentimentos e emoções do que a interpretação analítica (80).

Políticas Públicas

As decisões de quando e quem rastrear em populações assintomáticas são complexas e requerem uma análise cuidadosa em que se pese riscos, benefícios e consequências psicossociais, além dos custos. Países com cobertura de rastreamento para câncer de colo do útero superior a 50% da população tem taxas de mortalidade inferiores a 3 mortes/100 mil mulheres/ano e coberturas maiores que 70% inferiores a 2mortes/100 mil mulheres/ano (81).

Um artigo de revisão desenvolvido por um painel de especialistas multidisciplinar avaliou as principais estratégias de rastreamento para o câncer de colo do útero, objetivando buscar a melhor recomendação na população de mulheres assintomáticas. A primeira conclusão importante foi de que os recursos disponíveis precisam ser avaliados em cada cenário, possibilitando oferecer o máximo que cada sistema de saúde disponha (82).

Em países desenvolvidos, onde os melhores recursos estão disponíveis, a melhor estratégia é o rastreamento com HPV DNA a cada 5 anos entre os 25 e os 65 anos de idade. Com relação ao seguimento há uma forte recomendação para que mulheres cujo o teste HPV DNA seja positivo sejam genotipadas para HPV 16 e 18 (com ou sem HPV 45) e/ou submetidas a citologia, tão logo este resultado seja conhecido. Posteriormente, mulheres com resultado de citologia compatível com ASC-US e/ou teste HPV 16/18

positivo devem ser encaminhadas para colposcopia com biópsia de áreas acetobranças, mesmo que as mesmas aparentem insignificância. Em contrapartida, se esses resultados forem negativos, o teste de HPV deve ser repetido em 12 meses (82).

Em países com recursos limitados, a estratégia de rastreamento sugerida é a realização do teste de HPV para as mulheres entre 30 e 49 anos a cada 10 anos, ou seja, duas a três vezes durante a vida, sendo o seguimento para aquelas com teste positivo com citologia e/ou HPV 16/18 e/ou inspeção visual com ácido acético. Nos casos de resultados alterados, deve-se encaminhar para colposcopia com biópsia das áreas acetobranças. Se a colposcopia não estiver disponível, deverá ser realizada a abordagem “ver-e-tratar” (82).

Descreveremos a estratégia de rastreamento adotada no cenário internacional e local, conforme a recomendação vigente.

Internacional

Estados Unidos

A política de rastreamento dos EUA foi recentemente atualizada, em agosto de 2018, por uma publicação da US Preventive Services Task Force (USPSTF). A recomendação vigente é de que o câncer cervical seja rastreado com citologia cervical isoladamente a cada 3 anos em mulheres de 21 a 29 anos (recomendação de classe A, portanto, benefício claro e evidente). Ainda, posiciona-se contrariamente ao rastreamento de mulheres menores de 21 anos (recomendação de classe D, portanto, moderada evidência de que os riscos superam os benefícios). Para esse grupo, o rastreamento de mulheres entre os 21 e os 29 anos sobrepõe-se substancialmente aos danos(22). Em mulheres de 30 a 65 anos, há três alternativas possíveis para rastreio: CP a cada três anos; teste de HPV a cada 5 anos; ou co-teste (citologia + teste de HPV) a cada 5 anos.

Em relação as mulheres menores de 21 anos, a USPSTF considerou como fatores a serem utilizados na decisão sobre rastreamento os seguintes: incidência, prevalência, mortalidade, história natural das lesões pré-

neoplásicas e consequências. A incidência de câncer nessa população seria de 0,1%, não justificando a indicação do rastreamento nesta faixa etária (83).

Canadá

A Canadian Task Force indica rastreamento para câncer do colo do útero entre os 25 e os 69 anos de idade para mulheres assintomáticas, não imunodeprimidas, não histerectomizadas. Entre os 20 e os 24 anos há uma recomendação fraca, com moderada qualidade de evidência, para que o rastreamento não seja rotineiro, visto que não há redução da mortalidade nesta faixa etária desde 1970 no Canadá. Além disso, o risco de falsos positivos é maior e há alta incidência de danos, inclusive obstétricos (84). Antes dos 20 anos há uma recomendação forte contrária ao rastreamento. Nesta faixa etária a incidência de câncer do colo do útero é muito baixa, sem registros de morte na população canadense entre 2002 e 2006 e até 10% das pacientes rastreadas com CP é encaminhada para a colposcopia.

O método de escolha é o CP (convencional ou em meio líquido) de forma trianual. Com relação ao teste HPV isolado ou combinado (co-teste) na última diretriz, publicada em 2013, a conclusão é de que não estaria indicado, aguardando resultado de novos estudos(23).

Austrália

O programa nacional de rastreamento de câncer de colo do útero na Austrália foi atualizado em dezembro de 2017. As principais modificações foram relacionadas ao método e a faixa etária. O CP, que era indicado para mulheres entre 18 e 69 anos, foi substituído pelo teste molecular para HPV a cada 5 anos, entre os 25 e 74 anos. A indicação de iniciar o rastreamento aos 25 anos é considerada válida mesmo para a população não vacinada para o HPV. Há, no entanto, uma recomendação especial para que adolescentes com início das relações sexuais antes dos 14 anos, que não tenham sido vacinadas para HPV, sejam rastreadas de acordo com opinião de especialista(25).

As pacientes com resultado insatisfatório devem retornar para uma nova coleta em 6-12 semanas. Aquelas com resultado HPV negativo serão notificadas pelo sistema nacional de saúde para que realizem um novo

exame em 5 anos. Em contrapartida, aquelas com resultado positivo deverão ser submetidas a um novo teste de HPV em 12 meses; caso o novo teste também apresente resultado positivo, são referenciadas a um especialista para colposcopia e biópsia de acordo com os achados colposcópicos. O tratamento das lesões de alto grau pode incluir cirurgia de alta frequência, laserterapia ou conização à frio (25).

Reino Unido

No Reino Unido, a recomendação é de que o rastreamento ocorra entre os 25 e os 64 anos de idade, com citologia em meio líquido, sendo que dos 25 aos 49 anos trienalmente e, posteriormente, a cada 5 anos. Uma vez que relaciona-se a tratamentos e preocupações desnecessárias, a triagem em menores de 25 anos é contraindicada. Para garantir a realização do exame aos 25 anos as mulheres costumam ser notificadas pelo sistema de saúde aos 24,5 anos. Na população inglesa, após um estudo piloto realizado em 2001 e seis estudos sentinela optou-se por incluir triagem com teste de HPV na estratégia de rastreamento. No protocolo atual, mulheres cuja citologia apresente alterações escamosas ou endocervicais de baixo grau são submetidas a teste de HPV e posteriormente encaminhadas para colposcopia, caso tenham resultado positivo. Na presença de HSIL ou resultado maior são encaminhadas diretamente para colposcopia. Outra utilização do teste de HPV na diretriz britânica é no contexto após tratamento de lesões escamosas. Nesse caso, o teste é oferecido para as pacientes seis meses após o tratamento das lesões e, quando negativo, associado a citologia dentro da normalidade, a estratégia de rastreamento habitual é retomada, com citologia a cada 3 anos; aquelas com teste positivo, no entanto, são novamente referenciadas para colposcopia(24).

Brasil

Ministério da Saúde

O rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil tem quase 80 anos e teve seu ponto de partida em iniciativas pioneiras de profissionais que trouxeram a citologia e a colposcopia para o país a partir de 1940. Como

procedimento de rotina na consulta ginecológica, o exame citológico recebeu especial atenção a partir 1984 com a instituição do Programa Integral de Atenção à Saúde da Mulher (PAISM). As altas taxas de mortalidade, presentes ainda no final da década de 90, fomentaram o desenvolvimento do Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do Útero e do Sistema de Informação do Câncer de Colo Uterino (SISCOLO), em 1998. Em 2014, outro importante marco no sistema público de saúde foi a definição de Serviços de Referência (SRC) para diagnóstico e tratamento de lesões precursoras do câncer de colo e o início da campanha de vacinação contra o HPV (vacina quadrivalente) em meninas adolescentes dentro do Programa Nacional de Imunizações (PNI) (20, 85).

As diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer de colo uterino, elaboradas pelo Ministério da Saúde através do Instituto Nacional do Câncer (INCA), tiveram a sua 2ª edição ampliada e atualizada em 2016. Trata-se de um referencial técnico que tem como objetivo principal “subsidiar os profissionais da saúde em suas práticas assistenciais e apoiar os gestores na tomada de decisão em relação à estruturação da linha de cuidados da mulher” (20).

Considerando-se que o padrão predominante no Brasil é o oportunístico – o CP é oferecido a mulheres que acessam os serviços de saúde por outras razões – é comum, na maior parte dos serviços de saúde brasileiros, a realização de exames fora da periodicidade e faixa etária recomendadas. “Assim, há um contingente de mulheres superrastreadas e outro contingente sem qualquer exame de rastreamento” (20).

O método indicado é o exame citopatológico convencional que deve ser realizado entre os 25 e os 64 anos de idade nas mulheres que já tenham iniciado atividade sexual. Com relação à periodicidade, os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos. O rastreamento antes dos 25 anos deveria ser evitado conforme a diretriz nacional, pois existe moderada ou alta convicção de que a prática não tem benefício ou de que os danos superam os benefícios (20).

Com relação ao grupo de mulheres até 25 anos incompletos, que é grupo foco principal desta dissertação, nos casos em que o rastreamento

tenha ocorrido, as condutas divergem daquelas adotadas para mulheres maiores de 25 anos, sendo consideradas situação especial (20).

Nos casos em que houver CP ASC-US nesse grupo etário, a citologia deverá ser repetida em 3 anos. Se houver manutenção da citologia ASC-US ou maior gravidade a partir dos 25 anos, deverão ser encaminhadas para colposcopia. Pacientes com CP LSIL devem repetir a citologia em 3 anos. Se houver persistência de LSIL, devem manter seguimento trienal. Caso apresentem alterações mais graves a qualquer momento, deverão ser encaminhadas para colposcopia. Pacientes com CP AGC ou ASC-H devem ser encaminhadas imediatamente para colposcopia, não diferindo da conduta adotada para as demais faixas etárias (20).

Nos casos de HSIL, raras nesta população, a recomendação é de encaminhamento para colposcopia, sendo tanto a repetição da citologia, quanto o método “Ver e Tratar” inaceitáveis neste grupo. Se o achado colposcópico for menor, a conduta deve ser exame citológico anual por dois anos; e na vigência de achado colposcópico maior, a conduta recomendada é biópsia. A excisão cirúrgica (exérese da zona de transformação) ou tratamento destrutivo são recomendados nas pacientes entre 21 e 24 anos; no entanto, o seguimento citológico e colposcópico semestrais por 2 anos até os 25 anos de idade também é uma conduta aceitável. Nos casos de biópsia compatível com neoplasia, a paciente deve ser encaminhada para unidade terciária de alta complexidade (20).

Em gestantes, independentemente da idade, a colposcopia é a conduta inicial para CP HSIL, seguida por biópsia se houver impressão de sinais de invasão. Se a biópsia confirmar HSIL, a paciente deverá ser reavaliada 90 dias após o parto, uma vez que a reavaliação citológica e colposcópica na gravidez poderá desencadear intervenções desnecessárias e os procedimentos excisionais aumentam o risco de abortamento, parto pré-termo e sangramento. O risco de progressão das lesões de alto grau para invasão parece ser mínimo e há possibilidade de regressão no puerpério. Se o exame anatomopatológico revelar câncer, a paciente deverá ser encaminhada para tratamento em unidade de referência (20).

Outro grupo particular é o das pacientes imunossuprimidas, principalmente HIV. Na presença de CP com HSIL devem ser encaminhadas

para colposcopia e posteriormente a investigação não difere das imunocompetentes. Pelas características clínicas peculiares, após tratamento de HSIL, o CP deve ser realizado anualmente por toda a vida, conforme esta diretriz (20).

Porto Alegre

Na cidade de Porto Alegre, em 2004, o Protocolo de Detecção Precoce e Prevenção ao Câncer de Colo do Útero foi elaborado com o objetivo de atender a política de atenção à saúde da mulher. Em 2007, este protocolo foi revisado e atualizado pela equipe técnica de Saúde da Mulher (86), baseando-se nas modificações da Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Conduas preconizadas pelo INCA e MS (87). O protocolo desenvolvido baseou-se no conhecimento do câncer de colo do útero como quarta causa de morte por neoplasia na população feminina e na manutenção das taxas de mortalidade nos últimos 10 anos; no pico de incidência de carcinoma *in situ* entre os 20 e 30 anos; no risco de desenvolvimento de câncer de colo do útero proporcionalmente ao número de parceiros e início da vida sexual; nos fatores de risco já identificados para esta patologia, como tabagismo, baixo nível socioeconômico, presença de outras doenças sexualmente transmissíveis (86).

Definiu-se uma população que deve receber ênfase: mulheres com início de vida sexual ativa anterior aos 18 anos; mulheres com comportamento de risco para doenças sexualmente transmissíveis e síndrome da imunodeficiência adquirida; mulheres em situação de vulnerabilidade social; tabagistas; mulheres soropositivas para HIV ou imunodeprimidas (86).

O método de rastreamento definido foi o exame citopatológico associado a inspeção visual com ácido acético e lugol. A idade de para iniciar a coleta de CP foi definida como 18 anos para todas as mulheres ou, se vida sexual ativa, em qualquer idade, inclusive durante a gestação. A pesquisa de HPV DNA não foi incluída neste protocolo (86).

Com relação a periodicidade, definiu-se intervalo de três anos após dois exames normais consecutivos com intervalo de um ano. Para mulheres no grupo de risco (HIV positivo, imunodeprimidas ou com lesões

prévias de alto risco) o intervalo anual foi sugerido. Em mulheres histerectomizadas por patologia não relacionada a câncer ginecológico o protocolo sugere dispensar o rastreamento (86).

Vacina contra HPV

Em junho de 2006 o *Food-and-Drug Administration* (FDA) aprovou para uso comercial a vacina Gardasil (Silgard, Merck, USA). Em 2007 o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendou a imunização de mulheres de 9 a 26 anos (88) e a American Cancer Society indicou a vacinação entre os 9 e 18 anos (89). A vacina Cervarix (Glaxo-Smithkline, Middlesex, UK) foi aprovada em 2010. A aprovação das agências regulatórias, para ambas as vacinas, foi embasada nas evidências incontestáveis de eficácia com redução de lesões pré neoplásicas >90% na avaliação *per-protocol* em mulheres soronegativas para HPV (90, 91). Na análise *intention-to-treat*, que incluiu mulheres soropositivas para HPV, a eficácia foi significativamente menor uma vez que as vacinas não tratam infecções prévias pelo HPV e que o benefício diminui com o início da atividade sexual (92, 93).

A base de ambas as vacinas é a “*virus-like particle* – VLP” L1 específica para os dois tipos mais comumente relacionados ao câncer cervical invasor – HPV 16 e 18. A Gardasil também inclui VLPs para os HPV 6 e 11 (relacionados às verrugas genitais), sendo uma vacina quadrivalente. O mecanismo de ação é dependente a imunidade humoral mediante anticorpos anti-HPV L1 (94). Essa resposta humoral é muito significativa com títulos de anticorpos alcançando 10 a 100 vezes aqueles desencadeados pela infecção natural (95, 96). Outro achado importante é de que quanto mais precoce a imunização maiores e mais duradouros os títulos de anticorpos circulantes (97, 98). Os adjuvantes diferem entre as duas vacinas: o sistema da Gardasil é baseado nos princípios tradicionais e contém sulfato de alumínio enquanto a Cervarix contém monofosforil lipídio A. O adjuvante da Cervarix propicia a ativação do sistema imune inato mediante ação das células apresentadoras de antígenos que estimulam a resposta imune adaptativa a partir dos linfócitos T e posteriormente linfócitos B levando a

altos títulos de anticorpos circulantes. Por isso, os títulos de anticorpos da Cervarix são mais elevados do que os da Gardasil pelo menos por 48 meses (99-101). A administração concomitante com outras vacinas como hepatite A, hepatite B e meningocócica não parece resultar em resposta imune inferior quando comparada à administração isolada (102).

O primeiro país a implementar um programa nacional de imunização contra o HPV, em 2007, foi a Austrália. Inicialmente o alvo eram meninas de 12 a 13 anos, mas ainda no mesmo ano, o programa foi expandido contemplando a faixa etária dos 13 aos 26 anos. Em 2013, adolescentes do sexo masculino entre os 12 e 15 anos também foram incluídos. Em 2014, a cobertura com três doses da vacina tinha sido alcançada em 78% da população alvo feminina e 72% da população alvo masculina (103). A redução de verrugas anogenitais e lesões cervicais de alto grau está bem documentada na população australiana inclusive na população não vacinada por efeito de imunidade de rebanho (104-106). A análise desses dados impulsionou a decisão do país de recomendar o rastreamento exclusivo com teste HPV a cada 5 anos (107).

Em 2014, 68 países e 12 territórios já haviam implementado a vacinação em seus programas de saúde pública (108). Mais recentemente, a vacina Gardasil nonavalente que substituiu a vacina quadrivalente em países desenvolvidos, adiciona proteção contra 5 tipos de HPV com um potencial de prevenir 90% dos cânceres cervicais e vacina 16 valente encontra-se em desenvolvimento (109).

No Brasil, a estratégia de prevenção primária com imunização para o HPV iniciou em 2014, na população alvo de 11 a 13 anos. Gradualmente, foi-se modificando a faixa etária de cobertura: em 2015, foram incluídas meninas de 9 a 11 anos e, em 2016, 9 a 13 anos. No RS, a despeito da disponibilização gratuita da vacina pelo Programa Nacional de imunizações a cobertura vacinal ainda é baixa considerando-se a população brasileira com a realização da primeira e segundas doses em respectivamente 68,86% e 43,61% das adolescentes dos 9 aos 14 (Brasil – 79,21% e 48,7%) (85).

A eficácia e segurança da vacinação contra o HPV já estão amplamente documentadas (110, 111) e as melhores estratégias para alcançar uma maior cobertura populacional da imunização parecem ser

campanhas escolares e a coadministração junto com outras vacinas do calendário. Em virtude da longa latência entre a infecção inicial pelo HPV e o diagnóstico de câncer invasor o verdadeiro efeito populacional da imunização na incidência de câncer cervical ainda demandará um maior tempo de observação mas alguns dados muito significativos sobre seus impactos populacionais já são conhecidos (112). Uma metanálise que incluiu 20 estudos populacionais de países desenvolvidos demonstrou uma redução de 68% nas infecções pelos HPV 16 e 18 e de 61% nas verrugas anogenitais em meninas de 13 a 19 anos procedentes de países com cobertura vacinal maior que 50% (104). Na Dinamarca, a aplicação da vacina quadrivalente reduziu em 60% a prevalência de ASC-US e LSIL e em 80% a prevalência de HSIL (113). É esperado que o efeito da vacina reduza o valor preditivo positivo da citologia – ou seja, reduza a chance de uma mulher com citologia positiva esteja doente. Com a redução na prevalência é também provável que a especificidade do teste diminua a partir da supervalorização de atipias e inflamação. Portanto, em populações com ampla cobertura vacinal, como a australiana, a melhor estratégia para rastreamento populacional parece ser o teste molecular para HPV (112).

JUSTIFICATIVA

O câncer de colo do útero é a quarta causa de morte em mulheres no Brasil, tendo sua mortalidade fortemente influenciada pelo diagnóstico tardio. O exame citopatológico é um método rápido, efetivo e de baixo custo para a sua detecção precoce. O Ministério da Saúde preconiza que o exame citopatológico do colo do útero seja realizado a partir dos 25 anos de idade para mulheres que já tenham iniciado a vida sexual. No entanto, há uma tendência regional de coleta deste exame a partir do início da vida sexual, independente da idade. Os impactos psicológicos, biológicos e sociais da realização do rastreamento antes da faixa etária recomendada tem sido cada vez mais debatidos. Além disso, considerando que o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro tem uma demanda praticamente infinita de recursos financeiros frente a uma finita disponibilidade é de fundamental importância avaliar a custo efetividade da realização de Papanicolaou nessa população. É esperado que nos próximos anos, com a introdução da vacinação para HPV – que ocorreu em 2014 – a prevalência da neoplasia de colo do útero reduza, como evidenciado em outros programas ao redor do mundo. É necessário que as estratégias de rastreamento sejam adaptadas às novas tendências de incidência, considerando-se as características locais e os recursos disponíveis em cada cenário de saúde.

HIPÓTESES

Hipótese nula (H_0)

Não há diferença na prevalência de lesões cervicais de alto risco para câncer de colo do útero em mulheres menores de 25 anos quando comparada aos 25 anos.

Hipótese alternativa (H_1)

Há diferença na prevalência de lesões cervicais de alto risco para câncer de colo do útero em mulheres menores de 25 anos quando comparada aos 25 anos.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Descrever a prevalência de exames citopatológicos alterados, com lesões cervicais de alto risco para câncer de colo do útero (lesões intraepiteliais de alto grau, carcinoma in situ, carcinoma invasor) em mulheres com idade menor ou igual a 25 anos atendidas pela Prefeitura Municipal de Porto Alegre, no período de 2 anos (2016 e 2017).

Objetivos secundários

- Descrever a prevalência de exames citopatológicos alterados em mulheres com idade menor ou igual a 25 anos atendidas pelos serviços de atendimento primário vinculadas à Prefeitura Municipal de Porto Alegre;
- Descrever a prevalência de realização de exames citopatológicos em mulheres com idade menor ou igual a 25 anos atendidas pela Prefeitura Municipal de Porto Alegre por regiões de planejamento da cidade;
- Descrever taxas de amostras satisfatórias e não satisfatórias;
- Classificar as lesões de colo uterino conforme faixa etária (até 17 anos, de 18 a 20 anos, de 21 a 24 anos e 25 anos);
- Descrever o seguimento e conduta adotados nos grupo de pacientes com HSIL.

REFERÊNCIAS

1. INCA. Instituto Nacional de Câncer. Câncer de colo do útero 2018 [Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uter_o].
2. Bulletins—Gynecology CoP. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1222-38.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.
4. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer.* 2004;91(5):942-53.
5. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102(5A):3-8.
6. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis.* 2005;191(2):182-92.
7. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health.* 2005;37(6 Suppl):S3-9.
8. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364(9446):1678-83.
9. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis.* 2004;190(1):37-45.
10. Sung HY, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Sawaya GF, Hiatt RA. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. *Cancer.* 2000;88(10):2283-9.
11. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(9):675-83.

12. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6548):659-64.
13. Davis M, Feldman S. Making Sense of Cervical Cancer Screening Guidelines and Recommendations. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(12):55.
14. Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, Elit L, Kupets R, Paszat L, et al. The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: a population based case-control study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):167-71.
15. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1117-23.
16. Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg TD, Qaseem A, Physicians CGCoACo. Cervical Cancer Screening in Average-Risk Women: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;162(12):851-9.
17. Moyer VA, Force USPST. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;156(12):880-91, W312.
18. Korkidakis A, Bryson P, Jamieson MA. Outcomes of a Decade of Routine Cervical Screening in a Canadian Adolescent Obstetrics Clinic. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(1):51-5.
19. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer. . Rio de Janeiro: INCA; 2011. 104 p.
20. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
21. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. 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. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(4):516-42.

22. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;320(7):674-86.

23. Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E, Singh H, et al. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ.* 2013;185(1):35-45.

24. NHS Public Health England. NHS Cervical Screening Programme. Colposcopy and Programme management. 2016.

25. Australian Government. National Cervical Screening Program 2018 [Available from: <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/cervical-updates-for-healthcare-providers>.

26. Sellors J, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual: "International Agency for Research on Cancer (IARC)"; 2003.

27. Di Saia PJ, Creasman WT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG. *Clinical gynecologic oncology.* 9 ed: Elsevier; 2018. p. 631.

28. Apgar B, Brotzman G, Spitzer M. *Colposcopia: Princípios e Prática - atlas e texto.* 2 ed ed: Revinter; 2010.

29. Frappart L, Fontanière B, Lucas E, Sankaranarayanan R. *Histopatologia e citopatologia do colo uterino - atlas digital: International Agency for Research on Cancer (IARC);* 2004. Available from: <https://screening.iarc.fr/atlashisto.php?lang=4>.

30. Barberini F, Makabe S, Motta PM. A three-dimensional study of human fetal endocervix with special reference to its epithelium. *Histol Histopathol.* 1998;13(3):635-45.

31. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;772:3-12.

32. Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR. [Human papillomavirus and cervical neoplasia]. *Cad Saude Publica.* 2009;25(5):953-64.

- 33.Syrjänen S, Rautava J. [HPV and cancer]. *Duodecim*. 2015;131(19):1765-74.
- 34.Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65.
- 35.Humans IWGotEoCRt. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2007;90:1-636.
- 36.Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2645-54.
- 37.Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F24-33.
- 38.Wheeler CM. The natural history of cervical human papillomavirus infections and cervical cancer: gaps in knowledge and future horizons. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(2):165-76.
- 39.Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, et al. Long-term persistence of prevalently detected human papillomavirus infections in the absence of detectable cervical precancer and cancer. *J Infect Dis*. 2011;203(6):814-22.
- 40.Mattoscio D, Medda A, Chiocca S. Human Papilloma Virus and Autophagy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6).
- 41.Feng C, Dong J, Chang W, Cui M, Xu T. The Progress of Methylation Regulation in Gene Expression of Cervical Cancer. *Int J Genomics*. 2018;2018:8260652.
- 42.Bontkes HJ, de Gruijl TD, Walboomers JM, Schiller JT, Dillner J, Helmerhorst TJ, et al. Immune responses against human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in a cohort study of women with cervical intraepithelial neoplasia. II. Systemic but not local IgA responses correlate with clearance of HPV-16. *J Gen Virol*. 1999;80 (Pt 2):409-17.
- 43.de Gruijl TD, Bontkes HJ, Walboomers JM, Stukart MJ, Doekhie FS, Remmink AJ, et al. Differential T helper cell responses to human papillomavirus type 16 E7 related to viral clearance or persistence in patients with cervical neoplasia: a longitudinal study. *Cancer Res*. 1998;58(8):1700-6.

44. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer*. 2006;119(11):2677-84.
45. Xavier-Júnior JC, Dufloth RM, Vale DB, Lima MT, Zeferino LC. Early Age at First Sexual Intercourse is Associated with Higher Prevalence of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(2):80-5.
46. Teixeira JC, Maestri CA, Machado HDC, Zeferino LC, Carvalho NS. Cervical Cancer Registered in Two Developed Regions from Brazil: Upper Limit of Reachable Results from Opportunistic Screening. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(6):347-53.
47. United Kingdom National Screening Committee. NHS Population Screening Explained [Available from: <https://www.gov.uk/guidance/nhs-population-screening-explained>].
48. Chandrasekhar V, Krishnamurti C. George Papanicolaou (1883-1962): Discoverer of the Pap Smear. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(3):232-5.
49. Benard VB, Watson M, Saraiya M, Harewood R, Townsend JS, Stroup AM, et al. Cervical cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer*. 2017;123 Suppl 24:5119-37.
50. Gibb RK, Martens MG. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(Suppl 1):S2-S11.
51. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, Kemetli L, Silfverdal L, Strander B, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ*. 2012;344:e900.
52. Clarke EA, Anderson TW. Does screening by "Pap" smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet*. 1979;2(8132):1-4.
53. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology: Definitions, criteria, and explanatory notes. New York: Springer International Publishing; 2015.
54. Papanicolaou GN. New Cancer Diagnosis. Proceedings of 3rd Race Betterment Conference. Battle Creek, Michigan, USA 1928. p. 528–34.

- 55.Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. Arch Pathol Lab Med. 1997;121(3):211-24.
- 56.Traut HF, Papanicolaou GN. Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis. Cal West Med. 1943;59(2):121-2.
- 57.Karimi-Zarchi M, Peighmbari F, Karimi N, Rohi M, Chiti Z. A Comparison of 3 Ways of Conventional Pap Smear, Liquid-Based Cytology and Colposcopy vs Cervical Biopsy for Early Diagnosis of Premalignant Lesions or Cervical Cancer in Women with Abnormal Conventional Pap Test. Int J Biomed Sci. 2013;9(4):205-10.
- 58.Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Sharma K, Apple R. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. Int J Cancer. 2014;134(8):1835-43.
- 59.Barut MU, Kale A, Kuyumcuoğlu U, Bozkurt M, Ağaçayak E, Özekinci S, et al. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. Med Sci Monit. 2015;21:3860-7.
- 60.Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer (INCA); 2006. p. 65.
- 61.Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. BMJ. 2015;350:h2372.
- 62.Castle PE, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Wentzensen N, Gage JC, et al. Clinical human papillomavirus detection forecasts cervical cancer risk in women over 18 years of follow-up. J Clin Oncol. 2012;30(25):3044-50.
- 63.Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383(9916):524-32.
- 64.Ogilvie GS, Kraiden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial -- the HPV FOCAL Study. Br J Cancer. 2012;107(12):1917-24.

65. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A, et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess*. 2009;13(51):1-150, iii-iv.
66. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):78-88.
67. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):249-57.
68. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):189-97.
69. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008587.
70. Canfell K, Saville M, Caruana M, GebSKI V, Darlington-Brown J, Brotherton J, et al. Protocol for Compass: a randomised controlled trial of primary HPV testing versus cytology screening for cervical cancer in HPV-unvaccinated and vaccinated women aged 25-69 years living in Australia. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016700.
71. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki AB, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):223-9.
72. Bornstein J, Sideri M, Tatti S, Walker P, Prendiville W, Haefner HK, et al. 2011 terminology of the vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):290-5.
73. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320(7):687-705.

74. Ekwueme DU, Gardner JG, Subramanian S, Tangka FK, Bapat B, Richardson LC. Cost analysis of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program: selected states, 2003 to 2004. *Cancer*. 2008;112(3):626-35.
75. Canadian Partnership against Cancer. *Cervical Cancer Screening in Canada: Monitoring & Evaluation of Quality Indicators*. 2016.
76. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g6192.
77. Rousselin A, Dion L, Racin A, Lavoué V, Levêque J, Nyangoh Timoh K. [Pap smear before 25 years old]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017;45(5):309-15.
78. Henrique LQ, Campaner AB, d'Avila FS. Cervical Cancer Screening of Adolescents Should Not Be Encouraged. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(1):21-5.
79. Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening—a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(4):743-8.
80. Phillips K, Hersch J, Turner R, Jansen J, McCaffery K. The influence of the 'cancer effect' on young women's responses to overdiagnosis in cervical screening. *Patient Educ Couns*. 2016;99(10):1568-75.
81. Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2649-58.
82. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol*. 2017;3(5):635-57.
83. National Cancer Institute (NCI). *Cancer Stat Facts: cervical cancer 2018* [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>].
84. Sharp L, Cotton S, Cochran C, Gray N, Little J, Neal K, et al. After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial. *BJOG*. 2009;116(11):1506-14.

- 85.Ministério da Saúde. PNI - Programa Nacional de Imunizações. Boletim Informativo de Vacinação contra HPV. In: Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, editors. Brazil; 2016.
- 86.Prefeitura Municipal de Porto Alegre. Protocolo de detecção precoce e prevenção ao câncer de colo do útero. In: Secretaria Municipal da Saúde, editor. Porto Alegre: Secretaria Municipal da Saúde; 2007.
- 87.Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer (INCA); 2006. p. 65.
- 88.Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(Rr-2):1-24.
- 89.Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):7-28.
- 90.Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(5):325-39.
- 91.Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):89-99.
- 92.Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009;2(10):868-78.

- 93.Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov.* 2011;1(5):408-19.
- 94.Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol.* 1995;69(6):3959-63.
- 95.Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Schiller JT, Gonzalez P, et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013;6(11):1242-50.
- 96.Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95(11):1459-66.
- 97.Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health.* 2007;40(6):564-71.
- 98.Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(17):1793-802.
- 99.Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1343-58.
- 100.Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin.* 2009;5(10):705-19.

101. Toft L, Tolstrup M, Müller M, Sehr P, Bonde J, Storgaard M, et al. Comparison of the immunogenicity of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus vaccines for oncogenic non-vaccine serotypes HPV-31, HPV-33, and HPV-45 in HIV-infected adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(5):1147-54.
102. Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine.* 2014;32(23):2670-4.
103. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Saville M, Canfell K. Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017-2035: Example from Australia. *PLoS One.* 2018;13(2):e0185332.
104. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):565-80.
105. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):519-27.
106. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):958-66.
107. Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health.* 2017;2(2):e96-e107.
108. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(7):e453-63.
109. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):196-204.

110.Kash N, Lee MA, Kollipara R, Downing C, Guidry J, Tyring SK. Safety and Efficacy Data on Vaccines and Immunization to Human Papillomavirus. *J Clin Med*. 2015;4(4):614-33.

111.Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(5):697-712.

112.El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. *J Clin Virol*. 2016;76 Suppl 1:S62-S8.

113.Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia--nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):djt460.

ARTIGO EM INGLÊS

PREVALENCE OF CERVICAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS AMONG 25 YEAR-OLD OR YOUNGER WOMEN IN PRIMARY CARE CLINICS IN THE SOUTH OF BRAZIL

**Carolina Travi Canabarro¹; Liliane Diefenthaler Herter²; Charles
Francisco Ferreira³; Suzana Arenhart Pessini^{3,4}; Mila Pontremoli
Salcedo^{2,3}**

¹ Gynecologic Oncology, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ² The Department of Obstetrics & Gynecology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre / Irmandade da Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre, Brazil; ³ Post Graduation Program of Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ⁴ The Department of Obstetrics & Gynecology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

*Corresponding Author: Mila Pontremoli Salcedo

Adress: Rua Prof. Annes Dias, 295, 1º Andar CEP-90020-090 Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55-51 991511371/ Fax: +55 51 32148502

E-mail: mila@ufcspa.edu.br

Abstract

Purpose: In Brazil, cervical cancer represents the third most frequent cancer in women. The age of starting screening and its periodicity diverge in the current knowledge. The Brazilian government guideline suggests the cervical cancer screening should start at 25 years old. The objective of this study is to describe the local prevalence of cervical intraepithelial lesions in Pap Test in a population of adolescents and young adults and evaluate the characteristics of the group of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL).

Methods: Retrospective descriptive cross-sectional study conducted in the city of Porto Alegre in the period between January of 2016 to December of 2017, enrolling cervical cytology from women 25-year-old or younger in primary care settings. Data were collected from digitized database from local screening cervical cancer program. The medical records were accessed in hospitals of the city that the patients with high grade Pap results were referred to. Statistical analysis was performed using SPSS version 18.0 (Chicago: SPSS Inc., 2009).

Results: A total of 26225 cervical cytology exams were included from patients between 10 to 25 years old. Cervical intraepithelial cell abnormalities were identified in 4.3%: 737 (2.8%) with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), 14 (0.1%) with atypical squamous cell, cannot exclude HSIL (ASC-H), 348 (1.3%) with low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 38 (0.1%) with HSIL. There weren't cases of atypical glandular cells, adenocarcinoma or squamous cell carcinoma or other malignant neoplasms. There was statistically significant difference between HSIL prevalence in patients up to 21 years (0.1%), 21 to 24 years (0.2%) and 25 years (0.2%), ($p=0.015$). Follow-up was possible in 73.7% (28/38) of the HSIL Pap Tests. Excision of transformation zone was performed in 12 patients and in 9 the final pathology result confirmed HSIL.

Conclusions: However rare in adolescents and young adults, HSIL also occur in this population. The prevalence was different between patients up to 21 years old (0.1%) and after this age (0.2%). We agree that is not necessary starting cervical cancer screening before 21 years old.

Key-words: cervical cancer, screening, adolescent, young adult, squamous intraepithelial lesion

Introduction

In Brazil, cervical cancer represents the third most frequent cancer in women, with 16.370 new cases estimated to 2018 and it was responsible for 5.430 deaths in 2013 (1). Human papillomavirus (HPV) oncogenic subtypes, especially 16 and 18, are required to the natural history of cervical cancer (2, 3). It's estimated that 75% of sexually active people will be infected by HPV during lifetime (4). There are higher rates of HPV incidence among adolescents (5), with more than 50% of them having at least a contact with HPV virus within four years after the first sexual intercourse (6). Also more than 90% of HPV infections in adolescents will spontaneously regret (7). Even thought, sometimes, it overcomes immune system pathways and progresses to high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and cervical invasive cancer (8).

Pre-cancer lesions can be identified by cytology, although pathology diagnosis confirmation is required. The best age to start screening and its periodicity diverge in the literature (9-12). In Brazil, the Ministry of Health current guidelines recommend to start Pap Test at the age of 25 years in sexually active women (13). The screening recommendation is to undergo a Pap Test every 3 years after evidence of adequate negative prior screening (at least two normal consecutive Pap Tests), up to 64 years old. In high-income countries, age to begin screening varies and there are other methods, as the HPV DNA Test (9, 14-16), wich is accepted as the best screening strategy (17). The aim of this study is to evaluate the prevalence of Pap Tests cervical squamous intraepithelial lesions in adolescents and young adults in primary care clinics of Porto Alegre. In addition, we sought to describe the clinical characteristics of the patients that were identified with HSIL.

Methods

Study design, settings and participants

A retrospective cross-sectional study was conducted in the city of Porto Alegre, located in a Southern state of Brazil, with an estimated population of 1.5 million inhabitants, between January 2016 to December 2017. Pap Test performed in 25 year old or younger women in primary care setting in the

period of the study were included. Data was collected from electronic database provided by Public Health Service of Porto Alegre city that was implemented in 2016. The study size included all available data. Medical records from patients with HSIL were collected in four hospitals of the city, three of them are defined by Ministry of Health as reference services for cervical cancer diagnosis and treatment (18). Patients without medical hospital records were excluded of follow-up analysis. The present study was performed after approval by the Ethics and Scientific Committee of the Santa Casa Hospital. All researchers signed a confidentiality form.

Variables and definitions

Cytology was collected using the **conventional** Pap smear. The cytology and pathology tests and reports were based on the Bethesda System (19). Ten different laboratories were responsible for the analysis of the exams.

Interest age range groups were defined as follows: 0-17 years old – age range that should be screened in Porto Alegre only if sexual activity had already started or in other reference guidelines if the woman has an immunosuppressive condition; 18-20 years old – age range screened by local program (Porto Alegre Public Health System (20); 21-24 years old – age range screened by countries, such as United States of America (15); 25 years old – cervical cancer screening should start in this age in Brazil, according to national guidelines (13) and other countries, as Canada (9), Australia (12) and United Kingdom (11).

The city of Porto Alegre was divided according to geographic and cultural criteria in eight regions. It was also included exams that were performed in other cities of the state of Rio Grande do Sul, but analyzed in Porto Alegre.

Statistical Analysis

The database double entry, review and analysis were performed using the SPSS, version 18.0 [SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.]. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (\pm SD) or median and 95% Confidence Interval [95%CI], defined by Shapiro-Wilk test. Qualitative

variables were described by absolute (n) and relative (n%) frequencies. Kruskal-Wallis test (Dunn *post hoc*) and Chi-Square test with adjusted residual analysis were performed for quantitative and qualitative comparisons, respectively. The significance level adopted for all analysis was set at 5%.

Results

A total of 26225 cytology exams were analyzed and only one participant was excluded because of duplicity of register in the system (figure 1). Median age was 21 years old [95% CI: 20.76 – 20.83]. The minimum age of Pap Test was 10 years old. There was statistically significant difference in age among defined groups ($p < 0.01$).

Pap Test was satisfactory for evaluation in 99.4% of the sample. Cervical intraepithelial cell abnormalities were identified in 1137 (4.3%) of the sample: 737 (2.8%) of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), 14 (0.1%) of atypical squamous cell, cannot exclude HSIL (ASC-H), 348 (1.3%) of low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 38 (0.1%) of HSIL. There weren't cases of atypical glandular cells, adenocarcinoma or squamous cell carcinoma or other malignant neoplasms. Cervical cytology according to age range group is shown in table 1. There was an association between the presence of HSIL and the group of 21 – 24 years old and not having HSIL at the group of 18 – 20 years old ($p = 0.015$). Number of cytology exams performed by geographic region of Porto Alegre city is outlined in Table 2.

HSIL was found in 38 patients (0.1% of the total sample). The follow-up was possible in 73.7% of the patients. The characteristics of these patients are described in Table 3. Median menarche age was 12 years old and mean age of the first sexual intercourse was 14.33 (± 0.33). Approximately, 50% had already at least one delivery and 3 patients were pregnant at the moment of the Pap Test. Related to relevant comorbidities 6 (15.8%) were infected by human immunodeficiency virus and 6 (15.8%) reported smoking.

Considering all HSIL followed patients, colposcopy was performed in 78.6% (22/28), surgical procedure (excision of transformation zone) in 42.9%

(12/28), 17.9% (5/28) abandoned treatment, thermal coagulation (with SEMM cold coagulator) in 14.3% (4/28) and conservative treatment in 10.7% (3/28). The overall agreement between cytology and pathology findings (biopsy and surgical excision) was 75% (9/12). Patients who underwent excision of the transformation zone confirmed HSIL on pathology diagnosis in 81.2% of the cases.

In **HSIL** patients up to 24 years, excluding those with HIV, 78.9% were submitted to colposcopy and 47.4% to biopsy. Surgical intervention was performed in 42.1%. Patients who underwent excision of the transformation zone confirmed HSIL on pathology diagnosis in 87.5% of the cases.

Regarding only HIV patients (n=6), colposcopy and biopsy were performed in 83.3%. Half of the patients abandoned treatment, one was submitted to conservative management and two patients performed surgical procedure (one confirmed HSIL and one showed chronic cervicitis with squamous metaplasia).

Discussion

In this study we found that prevalence of cervical intraepithelial abnormalities in women among 25 year old or younger was rare (4.33%) and according to current knowledge (21-23). The most frequent were ASC-US and LSIL. High-grade lesions were also present in 0.1% and there were no cases of carcinoma.

Although this prevalence has been previously shown (23-25) our study demonstrated a relevant finding. There was an association between the age range group of 21 – 24 years old and the presence of HSIL (0.2% after 21 years old and **0.1% up to 21 years old**). A possible explanation for this finding is that mean age of first sexual intercourse in this population was around 14 years old. Besides, there is evidence 40% adolescents have oncogenic HPV contact on first 2 years after sexual intercourse (26). Additionally, coitus under 17 years was previously related as a risk factor for HSIL and cervical cancer (27). Another justification is national immunization program for HPV started in 2014 for 9-14 years old girls and still has a low coverage mainly for the

second dose in the local population (28). Then, considering 95% of this study population was around 18 years in 2014, it is expected a very low coverage of HPV vaccination. Possibly, likewise other countries (29-33) immunization will decrease HSIL prevalence in young women from this point forward.

Screening for cervical cancer in Brazil were established by a national guideline published in 2016, suggesting to start Pap Test with 25 years old in immunocompetent, asymptomatic women (13). This recommendation differs the main gynecology societies which already included molecular tests in their screening programs (9-12). Also, related to age of screening cervical cancer recommendations from United States of America it initiates with age of 21 years while Australia, Europe and Canada start with 25 years. In this study, considering national policy, only 2955 (11%) patients were screened properly. Despite several attempts of the government to implement the screening program, in different geographic regions there are divergent strategies concerning the population under 25 years old.

Porto Alegre established a different protocol of screening with age of starting Pap Test at 18 years old or earlier if sexual intercourse (20). This expert opinion based recommendation was defined in 2007 and the concern of the group who developed the protocol was the precocity of sexual intercourse in the Brazilian population and social vulnerability of adolescents. Because age of first sexual intercourse was not included in the government database, it is not possible to define which Pap Test performed before 18 years old (4017 Pap tests) agreed to local recommendation. To our knowledge no other public screening program on cervical cancer initiates earlier than 21 years old. Considering the last data from Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (**IBGE**) primary care screened 11% of women between 10-19 years old and 19% between 20-24 years old (34).

In HSIL immunocompetent, asymptomatic patients up to 24 years, Brazilian screening guideline recommends colposcopy followed by biopsy if high grade abnormalities or signs of invasion. Conservative treatment, with new Pap Test in 6 months is suggested if low grade or normal colposcopy (13). In our sample 78.9% of this age group performed colposcopy and 42.1%

performed surgical excision. From those submitted to surgery half were managed with see-and-treat approach which is unacceptable for this population; however, there were a 100% concordance between cytology and histology in these patients.

According to current literature, the presence of HSIL in determined situations, especially in adolescence, could have a conservative management (35-37). The screening of this young population seems to have less efficacy compared to adults, considering that the behavior of the lesions in this age range is less known and even after treatment, there is persistency of alterations in subsequent Pap Tests (38). Also, the potential harms of screening this population offset it's benefits. This harms related to diagnosis and treatment options includes discomfort, psychosocial consequences, cervical stenosis, increased risk of second trimester pregnancy loss, preterm premature rupture of membranes, perinatal mortality and preterm delivery (21, 39-42).

The age of 25 years – covered by National Screening Program - was included for the purpose of comparison with 21-24 years. In this study HSIL percentage between 21-24 years old was higher even compared to 25 years old. Previous studies showed adolescents had the same risk of progression of low-grade and high-grade cervical lesions than adults (43). Therefore, starting cervical cancer screening at age 21 years as United States (10, 14, 44) is a possibility for Porto Alegre. Although, considering our prevalence data, we recommend against screening before this age.

Limitations of the study are associated to the retrospective design and small number of patients with cervical intraepithelial abnormalities. Medical records were difficult to find, especially in primary care register. The follow-up was possible only in patients with hospital records, where register was also incomplete. Also, Pap Tests were evaluated by different pathologists. On the other hand, this study has some strengths: first, it included a large amount of Pap smears obtained in primary care clinics; second, it was possible to access information about histological results and treatment options in most of HSIL patients.

In conclusion, this retrospective study showed a low prevalence of cervical abnormalities in adolescents and young adults up to 25 years old. However rare in this specific group, HSIL also occur in this population, especially in the age range of 21 – 24 years old. When diagnosed, the treatment wasn't standardized and the most didn't follow national policy recommendation pointing the necessity of studying this group.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest.

References

1. INCA. Instituto Nacional de Câncer. Câncer de colo do útero 2018 [Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uter_o.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
3. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer*. 2004;91(5):942-53.
4. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med*. 1997;102(5A):3-8.
5. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis*. 2005;191(2):182-92.
6. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health*. 2005;37(6 Suppl):S3-9.
7. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004;364(9446):1678-83.
8. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004;190(1):37-45.
9. Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E, Singh H, et al. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ*. 2013;185(1):35-45.
10. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(7):674-86.
11. NHS Public Health England. NHS Cervical Screening Programme. Colposcopy and Programme management. 2016.

12. Australian Government. National Cervical Screening Program 2018 [Available from: <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/cervical-updates-for-healthcare-providers>].
13. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
14. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. 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. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):516-42.
15. Bulletins—Gynecology CoP. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1222-38.
16. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol*. 2010;21(3):448-58.
17. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol*. 2017;3(5):635-57.
18. Ministério da Saúde. Portaria número 189 de 31 de janeiro de 2014. Institui o Serviço de Referência para Diagnóstico e Tratamento de Lesões Precursoras do Câncer do Colo de Útero (SRC). 2014.
19. Nayar R, Wilbur C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3 ed. New York: Springer International Publishing; 2015.
20. Prefeitura Municipal de Porto Alegre. Protocolo de detecção precoce e prevenção ao câncer de colo do útero. In: Saúde SMd, editor. Porto Alegre: Secretaria Municipal da Saúde; 2007.
21. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1117-23.

22. Ekwueme DU, Gardner JG, Subramanian S, Tangka FK, Bapat B, Richardson LC. Cost analysis of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program: selected states, 2003 to 2004. *Cancer*. 2008;112(3):626-35.
23. Henrique LQ, Campaner AB, d'Avila FS. Cervical Cancer Screening of Adolescents Should Not Be Encouraged. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(1):21-5.
24. Xavier-Júnior JC, Vale DB, Vieira LF, Lima MT, Zeferino LC, Dufloth RM. Results of screening for cervical cancer among pregnant and non-pregnant women in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;130(1):36-9.
25. Utagawa ML, Pereira SM, Cavaliere MJ, Maeda MY, Shih LW, Shirata NK. Cervical intraepithelial neoplasia in adolescents: study of cytological findings between 1987 and 1995 in São Paulo State-Brazil. *Arch Gynecol Obstet*. 1998;262(1-2):59-64.
26. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;2006 Suppl:40470.
27. Xavier-Júnior JC, Dufloth RM, Vale DB, Lima MT, Zeferino LC. Early Age at First Sexual Intercourse is Associated with Higher Prevalence of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(2):80-5.
28. Ministério da Saúde: Programa Nacional de Imunizações (PNI). Boletim Informativo de Vacinação contra HPV. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, editors. Brazil; 2016.
29. Brotherton JM, Winch KL, Bicknell L, Chappell G, Saville M. HPV vaccine coverage is increasing in Australia. *Med J Aust*. 2017;206(6):262.
30. Dillner J, Nygård M, Munk C, Hortlund M, Hansen BT, Lagheden C, et al. Decline of HPV infections in Scandinavian cervical screening populations after introduction of HPV vaccination programs. *Vaccine*. 2018;36(26):3820-9.
31. Latsuzbaia A, Arbyn M, Weyers S, Mossong J. Human papillomavirus vaccination coverage in Luxembourg - Implications of lowering and restricting target age groups. *Vaccine*. 2018;36(18):2411-6.

32. Petry KU, Bollaerts K, Bonanni P, Stanley M, Drury R, Joura E, et al. Estimation of the individual residual risk of cervical cancer after vaccination with the nonavalent HPV vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(7):1800-6.
33. Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine.* 2018;36(15):1917-20.
34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Panorama Populacional da Cidade de Porto Alegre.* 2018.
35. Bouchard-Fortier G, Paszat L, Murphy KJ. Management of abnormal cervical cytology screening in adolescent and young women in a canadian colposcopy centre: a descriptive analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(2):149-55.
36. Ding Z, Jiang C, Shore T, Pather S, Dalrymple C, Atkinson K, et al. Outcome of cervical intraepithelial neoplasia 2 diagnosed by punch biopsy in 131 women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(7):754-61.
37. Perkins RB, Jorgensen JR, McCoy ME, Bak SM, Battaglia TA, Freund KM. Adherence to conservative management recommendations for abnormal pap test results in adolescents. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1157-63.
38. Case AS, Rocconi RP, Straughn JM, Wang W, Roark K, Waltman EE, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in adolescent women: incidence and treatment outcomes. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1369-74.
39. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Masson LF, Little J, Walker LG, et al. Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *Br J Cancer.* 2006;94(9):1253-62.
40. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g6192.
41. Rousselín A, Dion L, Racin A, Lavoué V, Levêque J, Nyangoh Timoh K. [Pap smear before 25 years old]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2017;45(5):309-15.
42. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing:

Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018;320(7):687-705.

43.Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merritt DF, Gibb RK, Rader JS, et al. Cervical dysplasia in adolescents. Obstet Gynecol. 2005;106(1):115-20.

44.Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg TD, Qaseem A, Physicians CGCoACo. Cervical Cancer Screening in Average-Risk Women: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2015;162(12):851-9.

Figure 1. Flowchart of participants

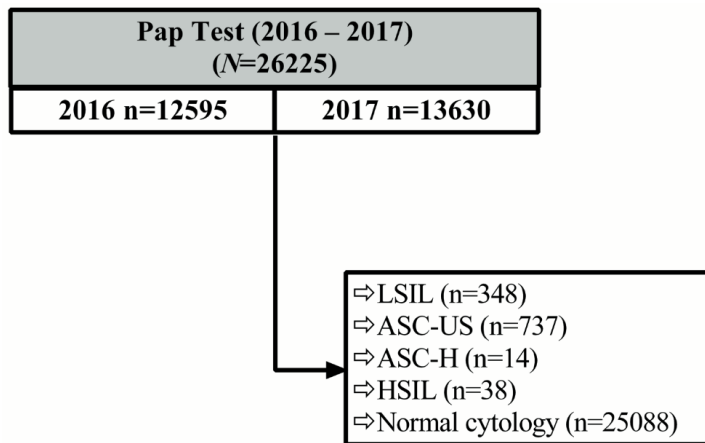


Table 1. Cytology exams performed between 2016 and 2017 by age range.

		TOTAL (N=26225)	0 – 17 YEARS (n=4017)	18 – 20 YEARS (n=7608)	21 – 24 YEARS (n=11645)	25 YEARS (n=2955)	*p value
Age (years) – md[95%CI] [minimum– maximum]		21.00[20.76–20.83] [10.00–25.00]	16.00[16.15–16.21] [10.00–17.00]	19.00[19.03–19.07] [18.00–20.00]	22.00[22.44–22.48] [21.00–24.00]	25.00[25.00– 25.00] [25.00–25.00]	<0.01
Normal cytology – n(n%)	Yes	25088(95.7)	3864(96.2)	7268(95.5)	11121(95.5)	2835(95.9)	0.230
	No	1137(4.3)	153(3.8)	340(4.5)	524(4.5)	120(4.1)	
ASC-US – n(n%)	Yes	737(2.8)	97(2.4)	226(3.0)	335(2.9)	79(2.7)	0.333
	No	25488(97.2)	3920(97.6)	7382(97.0)	11310(97.1)	2876(97.3)	
ASC-H – n(n%)	Yes	14(0.1)	2(0.0)	2(0.0)	10(0.1)	0(0.0)	0.176
	No	26211(99.9)	4015(100.0)	7606(100.0)	11635(99.9)	2955(100.0)	
LSIL – n(n%)	Yes	348(1.3)	51(1.3)	108(1.4)	154(1.3)	35(1.2)	0.787
	No	25877(98.7)	3966(98.7)	7500(98.6)	11491(98.7)	2920(98.8)	
HSIL – n(n%)	Yes	38(0.1)	3(0.1)	4(0.1)	25(0.2)	6(0.2)	0.015
	No	26187(99.9)	4014(99.9)	7604(99.9)	11620(99.8)	2949(99.8)	

Abbreviation: *n*: absolute frequency, *n*‰: relative frequency, 95%CI: 95% Confidence Interval [Lower Bound–Upper Bound], md: median, *p*: index of statistical significance; LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-H: Atypical squamous cell, cannot exclude HSIL
 * Represent different distribution in total sample by Kruskal-Wallis (with *post hoc* of Dunn) or Chi-Square test with adjusted residual analyses. Significance set as $p \leq 0.05$ for all analysis.

Table 2. Number of cytology exams performed by geographic region and reference hospitals.

	TOTAL (N=26225)	0 – 17 YEARS (n=4017)	18 – 20 YEARS (n=7608)	21 – 24 YEARS (n=11645)	25 YEARS (n=2955)	*p value
Porto Alegre geographic division – n(n%)						
Centro	601(2.3)	82(2.0)	171(2.3)	268(2.3)	80(2.7)	
Noroeste/Humaitá/Navegantes/Ilhas	1474(5.6)	253(6.3)	401(5.3)	650(5.6)	170(5.8)	
Norte/Eixo Baltazar	1846(7.0)	318(7.9)	504(6.7)	827(7.1)	197(6.7)	
Leste/Nordeste	2760(10.5)	444(11.1)	822(10.9)	1191(10.3)	303(10.3)	
Gloria/Cruzeiro/Cristal	2402(9.2)	360(9.0)	677(8.9)	1117(9.6)	248(8.4)	
Sul/Centro-Sul	1975(7.5)	318(7.9)	603(8.0)	864(7.4)	190(6.5)	≤0.0001
Partenon/Lomba	3133(11.9)	457(11.4)	964(12.7)	1371(11.8)	341(11.6)	
Restinga/Extremo Sul	1323(5.0)	211(5.3)	426(5.6)	550(4.7)	136(4.6)	
Other cities	7366(28.1)	1159(29.0)	2185(28.9)	3194(27.5)	828(28.2)	
Reference hospitals	3228(12.3)	400(10.0)	814(10.8)	1566(13.5)	448(15.2)	
INO	117(0.4)					
Reference hospitals – n(n%)						
HCPA	742(2.8)	112(2.8)	181(2.4)	349(3.0)	100(3.4)	
GHC	1680(6.4)	156(3.9)	426(5.6)	838(7.2)	260(8.8)	≤0.0001
ISCPA	806(3.1)	132(3.3)	207(2.7)	379(3.3)	88(3.0)	
NA	22997(87.7)	3617(90.0)	6794(89.3)	10079(86.6)	2507(84.8)	

Abbreviation: *n*: absolute frequency, *n*%: relative frequency, *p*: index of statistical significance, HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, GHC: Grupo Hospitalar Conceição, ISMPA: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, INO: information not obtained, NA: not applicable

* Represent different distribution in total sample by Chi-Square test with adjusted residual analyses. Significance set as $p \leq 0.05$ for all analysis.

Table 3. Characteristics of HSIL patients

		Total (N=28)
Age of menarche (years) – md[95%CI]		12.00[11.47–12.93]
	[Lower Bound–Upper Bound]	[11.00–15.00]
Age of first sexual intercourse (years) – mean ± SD		14.33±0.33
	[Lower Bound–Upper Bound]	[11.00–16.00]
Gestations – md[95%CI]		1.00[0.89–1.76]
	[Lower Bound–Upper Bound]	[0.00–5.00]
Parity – n(n%)		
	0	9(32.1)
	1	12(42.8)
	≥2	7(25.0)
Number of vaginal deliveries – md[95%CI]		0.50[0.36–1.14]
	[Lower Bound–Upper Bound]	[0.00–4.00]
Number of cesarian section – md[95%CI]		0.00[0.05–0.52]
	[Lower Bound–Upper Bound]	[0.00–2.00]
Number of abortion – md[95%CI]		0.00[0.05–0.38]
	[Lower Bound–Upper Bound]	[0.00–1.00]
Contraceptive method – n(n%)		
	Yes	20(71.4)
	No	6(21.4)
Which contraceptive method – n(n%)		
	Contraceptive pill	8(28.6)
	Contraceptive injection (renewed every 30 days)	4(14.3)
	Contraceptive injection (renewed every 90 days)	7(25.0)
	Barrier method	2(7.1)
Pregnant at the moment of Pap Test – n(n%)		
	Yes	3(10.7)
	No	24(85.1)
Gestacional age in the moment of Pap Test (weeks) - mean ± SD		21.24±3.40
	[Lower Bound–	[15.00–26.71]
Upper Bound]		
Morbidities – n(n%)		
	No	21(75.0)
	HIV infection	6(21.4)
	Hypothyroidism	1(3.6)
Smoking – n(n%)		
	Yes	6(21.4)
	No	15(53.6)

Abbreviation: n: absolute frequency, n%: relative frequency, 95%CI: 95% Confidence Interval, md: median, SD: standard deviation, HIV: human immunodeficiency virus

Table 4. Follow-up of HSIL patients

Variable	Total (N=28)
Colposcopy – n(n%)	
Normal	1(3.6)
Low-grade	10(35.7)
High-grade	7(25.0)
Inflammatory	2(7.1)
Biopsy – n(n%)	
LSIL	2(7.1)
HSIL	13(46.4)
Chronic cervicitis	1(3.6)
Follow-up – n(n%)	
Surgery - excision of the transformation zone	12(42.8)
Outpatient follow-up	4(14.3)
Abandoned treatment	5(17.8)
Thermal coagulation with SEMM	4(14.3)
Surgical result – n(n%)	
LSIL	1(3.6)
HSIL	9(32.1)
Chronic cervicitis with squamous metaplasia	1(3.6)
No evidence of disease or cellular abnormalities	1(3.6)
Ectocervical margins – n(n%)	
Negative	6(21.4)
Positive	3(10.8)
Endocervical margins – n(n%)	
Negative	7(25.0)
Positive	2(7.1)

Abbreviation: *n*: absolute frequency, *n*%: relative frequency, LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion, SEMM: thermal coagulation

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo retrospectivo demonstrou uma baixa prevalência de alterações citológicas em adolescentes e adultas jovens de até 25 anos de idade. Embora raras neste grupo específico, as alterações intraepiteliais de alto grau também ocorrem nesta população, especialmente na faixa etária dos 21 aos 24 anos. Quando diagnosticadas, as condutas adotadas não foram padronizadas e a maioria dos tratamentos não estava de acordo com as diretrizes nacionais recomendadas, indicando uma necessidade de atualizar as equipes da saúde sobre este assunto e elaborar mais estudos com enfoque neste grupo etário.

PERSPECTIVAS

- A vacinação consolida-se como a principal estratégia de prevenção das doenças causadas pelo HPV.

- A integração das informações sobre imunização (iniciada em 2014) e rastreamento na população brasileira provavelmente propiciaria uma abordagem mais individualizada e custo efetiva.

- O aprimoramento da política nacional de rastreamento com a participação de comissões regionais é uma importante estratégia para redução das coletas de CP, principalmente em menores de 21 anos.

- Embora não contemplado neste trabalho, o rastreamento em adolescentes e adultas jovens merece também atenção no sistema privado de saúde.

- A transição do rastreamento convencional com citologia para teste molecular com HPV parece ser o caminho dos programas de saúde pública da era pós vacinal.

- Uma vez que o rastreamento de doenças raras é ineficiente e potencial causador de danos, a medida que houver maior cobertura vacinal, possivelmente a população de 25 a 30 anos também deixe de ser rastreada da maneira convencional.

ANEXOS

Instrumento de coleta

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
MESTRADO

Prevalência de lesões cervicais de alto risco para câncer de colo uterino em mulheres menores de 26 anos

Questionário

Número: _____

Data da coleta: ____/____/____

Dados Gerais	
Paciente:	
Data de nascimento:	
Idade:	
Grupo: (1) Até 17 anos (2) 18-20 anos (3) 21-24 anos (4) 25 anos	
Gerência:	
(1) Centro	(6) Sul/Centro Sul
(2) Noroeste/Humaita/Navegantes/Ilhas	(7) Partenon/Lomba
(3) Norte/Eixo Baltazar	(8) Restinga/Extremo Sul
(4) Leste/Nordeste	(9) Outros Municípios
(5) Glória/Cruzeiro/Cristal	(10) Hospital Referência
Hospital:	
(1) HCPA (2) GHC (3) Santa Casa (4) Não se aplica	
Estado:	
(1) Porto Alegre (2) Pelotas (3) Santa Maria (4) Uruguaiana (5) Ijuí (6) Passo Fundo (7) Caxias do Sul (8) Santa Cruz/Lajeado	
Resultado do CP	
Data: ____/____/____	Amostra () Colo uterino () FSV
	Amostra satisfatória? () Sim () Não
	Constituição da amostra () Céls escamosas () Céls endocervicais () Céls metaplásicas
	Resultado CP () Normal () Alterado
	Alterações intra-epiteliais () NIC I (LSIL) () NIC II (HSIL) () NIC III (HSIL) () CIS () ASC-US () AGUS () ASC-H () Ca invasor

HSIL (NIC II e NIC III)	(1) Sim (2) Não
Idade menarca	
Idade início relações sexuais	
Gestações	
Número partos normais	
Número partos cesáreos	
Números abortos	
Usa método contraceptivo	(1) Sim (2) Não
Qual método contraceptivo?	(1) Oral (2) Injetável mensal (3) Injetável trimestral (4) Preservativo (5) DIU Cobre (6) DIU Hormonal (7) Implante (8) Anel vaginal (9) Não se aplica
Gestante	(1) Sim (2) Não
Idade gestacional na coleta de CP	
HIV	(1) Sim (2) Não
Transplante	(1) Sim (2) Não
Outras comorbidades	
Tabagismo	(1) Sim (2) Não
Seguimento	(1) Sim (2) Não
Colposcopia	(1) Sim (2) Não
Colposcopia - resultado	(1) Baixo Grau (2) Alto Grau (3) Normal (4) Inflamatória
Biópsia	(1) Sim (2) Não
Biópsia - resultado	(1) Baixo Grau (2) Alto Grau (3) Cervicite Crônica (4) Normal
Tratamento	(1) Excisão de ZT () LEEP () Cone à frio (2) SEMM (3) Seguimento ambulatorial (4) Abandono (5) Não se aplica

Resultado peça (se tratamento cirúrgico)	(1) Baixo Grau (2) Alto Grau (3) Cervicite Crônica (4) Normal
Margem ectocervical	(1) Livre (2) Comprometida
Margem endocervical	(1) Livre (2) Comprometida

Termo de sigilo

DECLARAÇÃO DE CONFIDENCIALIDADE DO SUJEITO NO ESTUDO

Protocolo: Prevalência de lesões cervicais de alto risco para câncer de colo uterino em mulheres menores de 26 anos

Asseguramos que os sujeitos de pesquisa incluídos no protocolo **“Prevalência de lesões cervicais de alto risco para câncer de colo uterino em mulheres menores de 26 anos”** terão a sua confidencialidade resguardada pela equipe envolvida na condução do projeto de pesquisa e que em nenhum momento a identidade será revelada, conforme disposto na Resolução 466/2012 e seus complementares, e demais normas legislativas vigentes.

Porto Alegre, 08 de junho de 2016.

CIP - Catalogação na Publicação

Canabarro, Carolina Travi

Prevalência de lesões cervicais de alto risco para câncer de colo do útero em mulheres menores de 26 anos / Carolina Travi Canabarro. -- 2018.

90 f.

Orientadora: Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo.

Coorientadora: Suzana Arenhart Pessini.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. câncer de colo do útero. 2. lesões intraepiteliais escamosas cervicais. 3. rastreamento. 4. adolescente. 5. adulto jovem. I. Salcedo, Mila de Moura Behar Pontremoli, orient. II. Pessini, Suzana Arenhart, coorient. III. Título.