

Frequency of precursor lesions of cervical cancer in patients younger than 25 years old in a medium-sized countryside Brazilian town

Frequência de lesões precursoras do câncer cervical em pacientes com idade inferior a 25 anos em Araçatuba, São Paulo, Brasil

Gabriely Ferreira Lopes¹, Matheus Henrique Celestrino Guerreiro¹, Deolino João Camilo-Júnior², Juliane Cristina Trevizan Sanches¹, Adriana Caroline Rodrigues Almeida Silva^{1,3}, José Candido Caldeira Xavier Júnior^{2,3}

Centro Universitário Católico Unisalesiano

Abstract

Overview and Aims: Brazilian women younger than 25 years old have a significant frequency of abnormal cervical cytology results. Once The Brazilian National Healthcare System advocates that screening for cervical cancer should begin after the age of 25 years, we aimed to analyze the frequency of abnormal cervical cytology results in women who are younger than 25 year old compared to women from 25 to 64 years old.

Methods and Population: This retrospective and observational study analyzed all exams which were performed in medium-sized countryside Brazilian town during 11 years. The prevalence ratio (PR) test was used to assess the possible statistical difference of cytology results in both groups.

Results: There were 1,185 (3.15%) abnormal cases among women younger than 25. The most frequent lesion among this group was atypical squamous cells of undetermined significance (PR 2.29; 95% CI 2.10–2.49) followed by low-grade squamous intraepithelial lesion category (PR 4.31; 95% CI 3.66 – 5.06).

Conclusion: There was a significant frequency of abnormal cervical cytology results in women younger than 25 years old. Nevertheless, the prevalence of true precursor lesions was not associated with this group reinforcing the possible adequacy of current guidelines.

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms; Papanicolaou Test; Delivery Health Care; Cervical Intraepithelial Neoplasia.

INTRODUÇÃO

De acordo com as estimativas GLOBOCAN 2018 para incidência e mortalidade por câncer, eram esperados 569.847 novos casos e 311.365 mortes por câncer do colo do útero¹. Este ano, 16.590 novos casos dessa enfermidade são estimados no Brasil, com maiores taxas de incidência nas regiões menos desenvolvidas². Até o momento, não existe um consenso mundial definitivo sobre o grupo etário a ser submetido ao rastreamento.

De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil para rastreamento do câncer do colo do útero, a detecção das lesões precursoras está incluída dentre as atribuições da atenção primária à saúde, através do exame de citologia cervical. O Ministério da Saúde Brasileiro defende que o rastreamento para lesões do colo do útero deve começar após 25 anos de idade, uma vez que o rastreamento realizado em mulheres com idade inferior a 25 anos não está associado a redução na mortalidade por essa neoplasia³. Destaca-se que o teste é realizado de forma oportunística, ou seja, a frequência e o intervalo entre os exames não está submetida a qualquer tipo de imposição ou restrição^{3,4}.

A Agência Internacional para Pesquisa do Câncer (IARC) afirma que, entre os diferentes tipos de neoplasias malignas, o câncer do colo do útero é o mais efetivamente controlado através do exame de

1. Faculdade de Biomedicina. Centro Universitário Católico Unisalesiano Auxilium Araçatuba, São Paulo – Brasil.

2. Instituto de Patologia Araçatuba, São Paulo – Brasil.

3. Faculdade de Medicina. Centro Universitário Católico Unisalesiano Auxilium, Araçatuba, São Paulo – Brasil.

rastreamento⁵. Além disso, nega impacto do rastreamento a partir dos 20 anos⁵, em concordância com as diretrizes brasileiras.

Por outro lado, nos Estados Unidos, o rastreamento do câncer do colo do útero se inicia a partir de 21 anos⁶. Comprovou-se que a incidência das lesões precursoras entre adolescentes permaneceu a mesma nas últimas quatro décadas e que as lesões displásicas causadas pela infecção pelo Papillomavírus humano (HPV) normalmente regridem espontaneamente, dentre esse grupo etário⁷. Devido aos possíveis malefícios, tais como insuficiência istmo-cervical e parto prematuro, mesmo mulheres demonstrando lesão intraepithelial escamosa de alto grau antes dos 21 anos, o tratamento pode ser mais prejudicial que benéfico⁶.

A idade de início da atividade sexual é um dos fatores que mais influenciam o risco de câncer do colo do útero. Estudos brasileiros indicam que, na nossa população, as pessoas se tornam sexualmente ativas com idades entre 15 e 17 anos, em média^{8,9}, podendo ocorrer assim, risco de infecção precoce pelo HPV. Dessa forma, pode-se questionar se o início do rastreamento para o câncer do colo do útero deva se iniciar após 25 anos, ou seja, após 10 anos de vulnerabilidade.

A baixa frequência de carcinoma invasor anteriormente aos 25 anos e o baixo impacto nas taxas de mortalidade são algumas das razões que justificam o início do rastreamento a partir dos 25 anos³. Há dados que indicam que lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (LIEAG) em mulheres jovens costumam corresponder a quadros de neoplasia intraepitelial cervical grau II, os quais podem apresentar taxas consideráveis de regressão espontânea¹⁰. Além disso, o sobretratamento dessas mulheres jovens está associado a aumento da morbidade neonatal e obstétrica¹¹.

Cabe destacar que a citologia cervical configura um exame de rastreio e não de diagnóstico. Comparada à histologia sua sensibilidade varia de 11 a 99% (média de 57%) e sua especificidade varia de 14 a 97%. Para esfregaços convencionais, em caso de LIEAG a especificidade é de cerca de 96,7 % enquanto a sensibilidade é de apenas 55,2%.¹²

Dessa forma, o objetivo desse estudo é definir a frequência dos resultados de citologia cervical alterados para mulheres com idade inferior a 25 anos que vivem em uma cidade média do estado de São Paulo, de forma comparativa à frequência desses resultados entre as mulheres de 25 e 64, o público alvo do programa de rastreamento do nosso país.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal observacional e analítico o qual analisou resultados de exame de citologia cervical (esfregaços convencionais) provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS), referentes a pacientes com idade inferior a 25 anos. Todos os casos foram avaliados, durante o período de janeiro de 2005 até dezembro de 2015 (11 anos), pela equipe de patologistas do Instituto de Patologia de Araçatuba, São Paulo, Brasil, laboratório acreditado pelo Programa de Acreditação e Controle de Qualidade da Sociedade Brasileira de Patologia. Os dados foram coletados com base nos resultados dos exames de citologia cervical mantendo-se a privacidade das pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 83847517.10000.5379).

Foram analisadas variáveis citológicas e a idade das pacientes. Os resultados de citologia foram classificados seguindo o Sistema de Bethesda:¹³ negativo para lesão intraepithelial e malignidades; ASC-US (atípicas de células escamosas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas); ASC-H (atipia de células escamosas não podendo excluir lesão intraepithelial escamosa de alto grau); LIEBG (lesão intraepithelial escamosa de baixo grau); LIEAG; carcinoma microinvasor; CEC (carcinoma de células escamosas); AGUS (atipia de células glandulares de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas); ACG-H (atipia de células glandulares não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau), adenocarcinoma “in situ” e adenocarcinoma.

A categoria atipia de células glandulares (ACG) engloba todos os exames classificados como AGUS and AGC-H. Os resultados classificados como LIEAG, carcinoma microinvasor e CEC foram agrupados na categoria LIEAG+. Adenocarcinoma “in situ”, adenocarcinoma invasor e adenocarcinoma endometrial foram agrupados na categoria “adenocarcinoma”. Todos os exames classificados como insatisfatórios foram excluídos da análise. Para avaliar a frequência dos resultados foram utilizados os “softwares” “Office Excel” e “GraphPad Prism” versão 5.00 (San Diego, CA, USA; www.graphpad.com). A razão de prevalência foi utilizada para organizar os dados em tabelas com valores absolutos (n) e relativos (%), e analisar possível diferença estatística entre os resultados de citologia cervical nos dois grupos etários estudados.

RESULTADOS

Um total de 234.714 resultados de citologia cervical foram analisados; sendo que 3.292 casos foram excluídos do estudo por resultados insatisfatórios, permanecendo 231.422 casos totais. Houve 37.671 casos relativos às mulheres com idade inferior a 25 anos e 193.751 casos relativos às mulheres com idade entre 25 e 64 anos. Entre as mulheres com idade inferior a 25 anos, 36.486 (96,85%) apresentaram resultados negativos e 1.185 (3,15%) apresentavam resultados alterados. Entre as mulheres com idade de 25 a 64 anos, 190.669 (98,41%) apresentavam resultados negativos e 3.082 (1,59%) apresentavam resultado alterado (veja Figura 1).

Entre as mulheres com idade inferior a 25 anos, houve um maior número de casos classificados como ASC-US (766; 64,64%), seguido por LIEBG (271; 22,87%), ASC-H (76; 6,41%), LIEAG+ (46; 3,88%), and ACG (26; 2,19%). Entre as mulheres com idade entre 25 e

64 anos, houve um maior número de casos classificados como ASC-US (1742; 56,52%; seguidos por ASC-H (397; 12,88%), ACG (355; 11,52%), LIEBG (328; 10,64%), LIEAG+ (252; 8,18%), e adenocarcinoma (8; 0,26%) (veja Figura 2).

A razão de prevalência calculada com intervalo de confiança de 95% apresentou os seguintes valores: ASC-US 2,29 (2,10–2,49), ASC-H 1,0 (0,78–1,27), ACG 0,38 (0,25–0,56), LIEBG 4,31 (3,66–5,06),

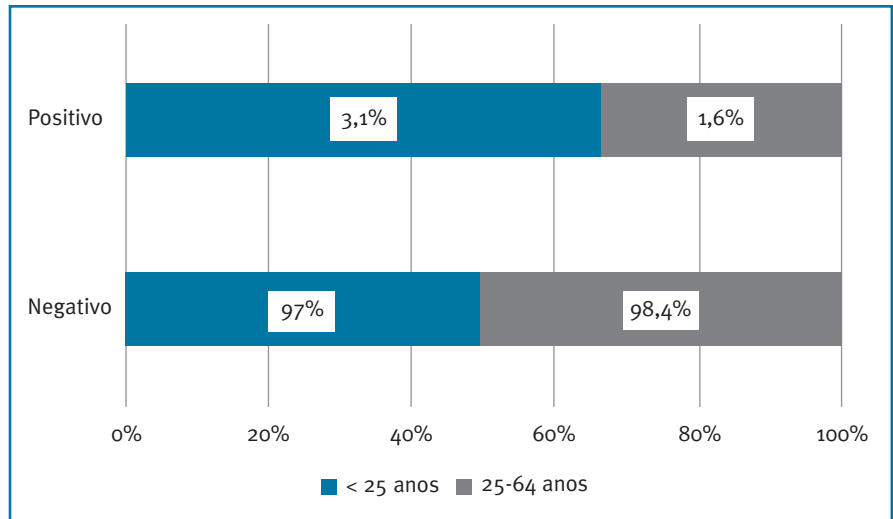


FIGURA 1. Frequência de resultados positivos e negativos em ambos grupos etários.

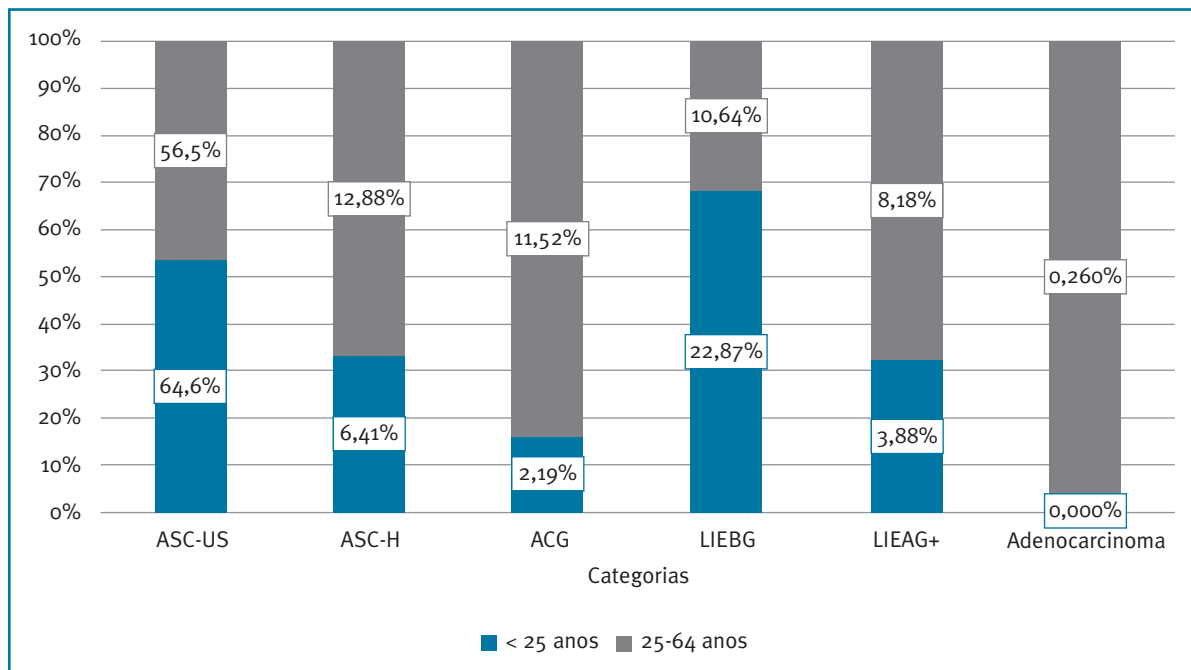


FIGURA 2. Frequência das categorias de resultado de citologia alterado entre so casos positivos.

QUADRO I. RAZÃO DE PREVALÊNCIA DAS CATEGORIAS DE RESULTADO DE CITOLOGIA CERVICAL ALTERADO ENTRE OS GRUPOS ETÁRIOS

Grupos etários	Resultados							
	Negativo ^a	Positivo	ASC-US	ASC-H	ACG	LIEBG	LIEAG+ ^b	Adenocarcinoma ^c
< 25 anos	36486 (96.9%)	1.185	766 (2,02%)	76 (0,2%)	26 (0,06%)	271 (0,7%)	46 (0,12%)	0 (0,0%)
25–64 anos	190.669 (98.5%)	3.082	1.742 (0,8%)	398 (0,2%)	355 (0,19%)	328 (0,16%)	252 (0,15%)	8 (0,0%)
	RP (95% CI)		2,9 (2,10 – 2,49)	1,0 (0,78–1,27)	0,38 (0,25–0,56)	4,31 (3,66–5,06)	0,95 (0,69–1,30)	Não calculado

ACG, atipia de célula glandulares; ASC-H, atipia de células escamosas não podendo excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau; ASC-US, atipias de células escamosas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas; CI, intervalo de confiança; LIEBG, lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; RP, razão de prevalência.

^a Negativo: negativo para lesão intraepitelial e malignidades.

^b LIEAG+: lesão intraepitelial escamosa de alto grau, carcinoma de células escamosas invasor ou microinvasor.

^c Adenocarcinoma: adenocarcinoma “in situ” e adenocarcinoma invasor.

LIEAG+ 0,95 (0,69–1,30). Uma vez que não houve casos de adenocarcinoma entre as mulheres com idade inferior a 25 anos, a razão de prevalência não foi calculada. De acordo com a análise estatística, a razão de pre-

valência revelou que idade inferior a 25 anos foi fator de proteção para ACG (RP < 1) e fator de risco para as categorias ASC-US e LIEBG (RP > 1). (Veja o Quadro I).

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou uma frequência de 3,15% de resultados alterados de citologia cervical para mulheres com idade inferior a 25 anos, o que corresponde a quase o dobro da frequência observada para as mulheres com idade entre 25 e 64 anos (1,58%). Por outro lado, a frequência de lesões precursoras verdadeiras (LIEAG+)¹⁴ foi mais baixo no grupo etário mais jovem.

Uma vez que houve muitos casos de ASC-US e LIEBG, foi confirmada a relação previamente descrita entre mulheres jovens e lesões precursoras com elevada chance de regressão espontânea^{2,5,6}. Essa elevada frequência de resultados alterados entre as mulheres do grupo etário mais jovem está relacionada ao início precoce da atividade sexual^{9,15}. De 2006 a 2013, foram relatados 14.477.595 exames de rastreamento realizados pelo Sistema Único de Saúde para mulheres com idade inferior a 25 anos – sendo 545.726 (3,7%) dos quais positivos para lesões precursoras¹⁶. Esse dado previamente publicado corrobora a viabilidade dos dados apresentados no presente estudo como um bom panorama da situação do rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil; o qual apresenta frequência de resultados alterados mais elevada do que é esperado para as mulheres jovens.

De acordo com o protocolo de rastreamento do câncer do colo do útero europeu, há variações entre os protocolos dos diferentes países da União Europeia⁵. Nesse contexto, a população alvo para rastreamento do câncer do colo do útero permanece em discussão. No Brasil, o Ministério da Saúde reafirma que não é válido realizar o rastreamento em mulheres com idade inferior a 25 anos porque a taxa de carcinoma invasor nesse grupo etário é muito baixa (somente 1% dos casos).^{3,17} No entanto, a idade precoce do início da atividade sexual pode influenciar esses resultados demonstrando diferenças entre países distintos. Além disso, diferentes métodos de rastreamento estão disponíveis (esfregaço convencional, citologia de meio líquido e testes moleculares para detecção do HPV). Para avaliar estudos internacionais, a informação sobre o método empregado deve ser levada em consideração.

Observou-se no presente estudo, baixa frequência de resultados de citologia alterados, nos dois grupos

etários analisados. Esses dados estão em concordância com análise histórica brasileira previamente publicada, na qual destacou-se que os índices de resultados citológicos positivos do nosso país estão abaixo do que é recomendado pelos protocolos internacionais^{16,18}. Uma possível justificativa para esse achado pode ser a estimativa de que a cobertura do rastreamento para câncer de colo do útero no Brasil esteja abaixo de 70%^{16,18,19}. Destaca-se ainda que os indicadores de qualidade permanecem abaixo do esperado e os mesmos encontraram-se estáveis nos últimos anos em todas as regiões do Brasil¹⁸.

Além da baixa cobertura, outros pontos a serem considerados na tentativa de justificar a baixa frequência de resultados positivos podem ser fatores secundários a coleta, preparação e/ou leitura inadequada dos esfregaços; reforçando a necessidade de programas de controle de qualidade e educação continuada em nosso país^{16,19}. Estima-se que cerca de 10% dos esfregaços no Brasil apresentam prejuízos de interpretação por baixo critérios de qualidade¹⁹.

Apesar de todos os esforços, não somente no Brasil, como também nos outros países da América Latina, muitas mulheres ainda são diagnosticadas com câncer cervical avançado. Em algumas regiões do Brasil menos de 60% do público alvo é submetido ao exame de citologia e cerca de 80% das mulheres avaliadas realizam o exame anualmente. Dessa forma, observa-se que as taxas de resultados positivos encontradas podem ser consequentes ao fato das mesmas mulheres serem submetidas ao exame anualmente, enquanto as demais nunca o fazem¹⁹.

Considerando que cerca de 25% da população brasileira apresenta planos de saúde privados, os dados apresentados refletem apenas a realidade das pacientes atendidas no contexto do SUS¹⁶; o que também pode influenciar os resultados identificados.

Ainda que possa parecer elevada, a frequência de resultados insatisfatórios de 1,4% está de acordo com o preconizado pelo Manual de Gestão da Qualidade para Laboratórios de Citopatologia publicado pelo Ministério da Saúde brasileiro, o qual recomenda taxas inferiores a 5%²⁰.

A possibilidade de resultados falso negativos também deve ser considerada. As principais causas desses resultados são: coleta, transporte ou fixação inadequados; e capacitação inadequada dos profissionais que realizam a coleta ou avaliação do esfregaço^{3,16}. No entanto, a grande população analisada reduz a influência desse tipo de viés.

Atualmente há vacina contra HPV disponível no SUS; sendo considerada a melhor profilaxia contra a infecção por esse vírus. No entanto, essa vacina foi introduzida no SUS em 2014 para pré-adolescentes, não influenciando, portanto, os dados do presente estudo²¹. Estudos futuros devem avaliar o impacto da vacina na prevalência do câncer do colo uterino no nosso país.

Devido às inúmeras peculiaridades da realidade brasileira e dos demais países da América Latina, considerando as dificuldades de acesso aos serviços de saúde, é necessária uma abordagem mais ampla da questão do câncer cervical. A introdução da vacina, a educação das pessoas, a melhora dos programas de controle de qualidade dos esfregaços citológicos e o tratamento das pacientes com lesões curáveis deveriam ser os pilares para controle e redução das taxas de câncer cervical¹⁹.

É possível verificar frequência significativa de resultado de citologia cervical alterado para mulheres com idade inferior a 25 anos; ainda que a prevalência das lesões precursoras verdadeiras não esteja associada a esse grupo etário. Uma vez que os protocolos de rastreamento devam considerar o risco de progressão das lesões precursoras para câncer do colo do útero, avaliar a influência de variáveis clínicas e epidemiológicas pode ser uma ferramenta importante para tentar identificar as pacientes que se beneficiariam do rastreamento mais precoce. Dessa forma, para as mulheres com idade abaixo de 25 anos, excluindo-se situações excepcionais, a realização do rastreamento deva ser desaconselhada devido ao grande risco de morbidade. De uma forma geral, independente do grupo etário, o programa brasileiro de rastreamento do câncer cervical necessita da implementação de medidas práticas que elevem a abrangência populacional do mesmo e melhorem os seus indicadores de qualidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancer in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6): 394-424.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Estimativa/2020 – Cancer Incidence in Brazil – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar. Brazilian Cervical Cancer Screening Guidelines. 2. Ed – Rio de Janeiro: INCA, 2016.
4. Ribeiro L, Bastos RR, Vieira M de T, Ribeiro LC, Teixeira MTB, Leite ICG. Opportunistic screening versus missed opportunities: non-adherence to Pap smear testing in women attending prenatal care. *Cad Saude Publica*. 2016; 32(6): e00001415. doi:10.1590/0102-311X00001415
5. International Agency for Research on Cancer. European Gui-

delines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2 ed. European Communities: 2008.

6. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(7):674-686.

7. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, 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. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(3): 147. doi:10.3322/CAAC.21139

8. Hugo TD de O, Maier VT, Jansen K, et al. Factors associated with age at first intercourse: a population-based study. *Cad Saude Publica*. 2011; 27(11): 2207-2214. doi:10.1590/S0102-311X2011001100014

9. Xavier-Júnior J, Dufloth R, Vale D, Lima M, Zeferino L. Early age at first sexual intercourse is associated with higher prevalence of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). *Rev Bras Ginecol e Obs/RBGO Gynecol Obstet*. 2017; 39(02): 080-085. doi:10.1055/s-0036-1597973

10. Vale DB, Westin MC, Zeferino LC. High-grade squamous intraepithelial lesion in women aged <30 years has a prevalence pattern resembling low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathology*. 2013; 121(10):576-578. doi: 10.1002/cncy.21312.

11. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeivaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509): 489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68181-6.

12. Denny L. Cytological screening for cervical cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(2):189-96. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.08.001.

13. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Third Edition. New York: Springer; 2015.

14. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest*. 2006; 116(5): 1167-1173. doi:10.1172/JCI28607

15. Roteli-Martins CM, Longatto Filho A, Hammes LS, et al. Association between age at first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection: results of a Brazilian screening program. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2007; 29(11): 580-587. doi:10.1590/S0100-72032007001100006

16. Costa RFA, Longatto-Filho A, Pinheiro C, Zeferino LC, Fregnani JH. Historical analysis of the Brazilian Cervical Cancer Screening Program from 2006 to 2013: a time for reflection. *Consolaro MEL*, ed. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0138945. doi:10.1371/journal.pone.0138945

17. Vale DB, Cavalcante LA, Andrade LALDA, Teixeira JC, Meinin TL do R, Zeferino LC. Stage and histology of cervical cancer in women under 25 years old. *J Gynecol Oncol*. 2019; 30(4): e55. doi:10.3802/jgo.2019.30.e55

18. Costa RFA, Longatto-Filho A, de Lima Vazquez F, Pinheiro C, Zeferino LC, Fregnani JHTG. Trend analysis of the quality indicators for the Brazilian cervical cancer screening programme by region and state from 2006 to 2013. *BMC Cancer*. 2018;18(1):126. doi: 10.1186/s12885-018-4047-9.

19. Bychkovsky BL, Ferreyra ME, Strasser-Weippl K, Herold CI, Lopes JR GL, Dizon DS, et al. Cervical cancer control in Latin America: A call to action. *Cancer*. 2016;122(4):502-14. doi: 10.1002/cncr.29813.

20. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Manual de Gestão da Qualidade para Laboratórios de Citopatologia. Rio de Janeiro: INCA; 2012.

21. Brazilian Health System. Technical report about human papillomavirus (HPV) vaccine in Primary Care. Brasília, Brasil; 2014.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

José Candido Caldeira Xavier Júnior
Instituto de Patologia de Araçatuba. Rua Floriano Peixoto n-808, Araçatuba – São Paulo – Brasil. CEP: 16015-000.
E-mail: josecandidojr@yahoo.com.br

RECEBIDO EM: 01/09/2020

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 21/11/2020