

EVOLUÇÃO E TEMPO DE PROGRESSÃO DAS DISPLASIAS E NEOPLASIAS DO COLO UTERINO E SUA RELAÇÃO COM A INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

(PROGRESSION AND EVOLUTION OF CERVIX INTRA-EPITHELIAL AND INVASIVE NEOPLASIA RELATED TO HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION)

Clarissa Santiago de Mattos*; Danielle Ikeda Niigaki*; Danilo Bortolotto Gurian*; Natalia Barbato dos Santos*; Deborah Krutman Zveibil**

RESUMO

Estudamos na presente pesquisa os dados relativos à prevalência e evolução das lesões precursoras e neoplásicas do colo uterino na população atendida pela Faculdade de Medicina do ABC.

Foram selecionadas 96 mulheres que possuíam 2 ou mais exames anatomopatológicos, sendo computados dados sobre idade, diagnósticos, local de atendimento e infecção HPV.

A maioria das pacientes foi proveniente do município de São Bernardo do Campo (76,0%).

A idade média foi de 29,56 anos na Displasia Moderada (DM/ NIC II); 30,93 na Displasia Grave (DG/ NIC III); 31,76 no Carcinoma *in situ* (CIS/ NIC IV) e 43,00 no Carcinoma Invasivo (CI).

Em nossos achados 20 lesões regrediram, 33 evoluíram para estágios mais avançados e 43 permaneceram no mesmo estágio.

A prevalência de HPV foi tanto maior, quanto mais jovem as pacientes, estando presente em 34 dos 41 casos de DM (82,93%), 23 das 33 DG (69,70%), 15 dos 17 CIS (88,23%) e 3 dos 5 casos de CI (60,00%). Também observamos que o tempo de progressão foi menor nas pacientes com sinais de infecção pelo HPV.

Concluimos que na população estudada os cuidados em medicina preventiva deveriam contemplar mulheres mais jovens, no que diz respeito aos parâmetros utilizados pelo Ministério da Saúde, prin-

cipalmente sabendo-se da relação entre estas lesões e a presença do HPV.

SUMMARY:

Based on prevalence and evolution of preliminary lesions and neoplasias of uterine cervix in the referring data, we have studied it in the population assisted by ABC Medical School, São Paulo, Brasil.

96 women were selected based on having two or more surgical specimens obtained from uterine cervix. We have searched for diagnosis, age, directions and the presence or not of HPV infection features.

Most of patients were from São Bernardo do Campo (76.0%).

We observed that the medium age for each diagnosis was: 29.56 years old for DM/NIC II, 30.93 for DG/NIC III, 31.76 for CIS/ NIC IV and 43.00 years for invasive carcinoma.

Our findings showed that 20 lesions regressed, while 33 progressed for more advanced stages and 43 maintained the same stage.

We have also observed that the more prevalent HPV infection, the younger the patients and shorter the time of progression. Coilocytosis was present in 34 of the 41 cases of DM (82.93%), 23 in 33 DG (69.70%), 15 in 17 CIS (88.23%) and 3 of the 5 cases of CI (60.00%).

Based on our data we suggest that, in our region,

* Alunos do terceiro ano da Faculdade de Medicina do ABC

**Professor adjunto da Disciplina de Patologia da Faculdade de Medicina do ABC, filiação: Henrique Roberto Krutman e Rachel Krutman, Rua Alves Guimaães 1185, apto 13. CEP 05410.002. São Paulo, SP

Trabalho realizado na Disciplina de Patologia da Faculdade de Medicina do ABC

preventive tests should be performed in younger patients, mainly knowing the relation between these lesions and the presence of HPV.

INTRODUÇÃO:

Sabemos que a melhora das condições em nosso país reflete-se na mudança da prevalência de tumores na população geral. Não obstante, temos visto um aumento do número de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas do colo uterino.

Estas lesões estão geralmente relacionadas a fatores etiológicos conhecidos e ligados a agentes que sabidamente podem ser transmitidos sexualmente, sendo, portanto, consideradas um problema de saúde pública.

Em nosso meio, temos visto lesões em pacientes cada vez mais jovens, geralmente relacionadas à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). Por isso, muito se tem feito ao longo dos anos no sentido de identificar as cepas implicadas, até mesmo com a descrição de oncoproteínas relacionadas (Hachisuga et al¹).

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, a prevalência do carcinoma de colo de útero no Estado de São Paulo é cerca de 21,7 a 21,9 a cada 100.000 mulheres, sobrepondo-se a outros Estados da região Sudeste, muito embora, com taxas maiores que os Estados do Acre, Amazonas e Pernambuco (Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde²). Com estes dados podemos perceber diferenças regionais no aparecimento dessas lesões.

Krutman-Zveibil et al³, em estudos anteriores na população da região do Grande ABC, chama a atenção para a baixa idade de pacientes com lesões precursoras e neoplásicas de colo uterino.

Sabemos ainda que boa parte dessas lesões pode ser prevenida por meio de exames citológicos rotineiros ou, eventualmente, com o uso de técnicas para pesquisa mais sofisticada, como detecção do vírus por hibridização *in situ* ou captura híbrida.

Recentemente, o Ministério da Saúde lançou o Programa Nacional de Controle do Colo Uterino para mulheres de 25 a 59 anos, considerado nacionalmente um sucesso.

Sabendo que a contaminação pelo vírus em lesões benignas e em Displasias Leves (NIC I) é de alta prevalência, mas que a maior parte destas lesões são resolvidas com tratamento adequado, propusemo-nos no presente estudo verificar a prevalência das Displasias Moderadas (DM/ NIC II), Displasias Graves (DG/ NIC III), Carcinoma *in situ* (CIS/ NIC IV) e Carcinoma Invasivo (CI) especificamente na população da região do Grande ABC em relação à idade no momento do diagnóstico, à presença de contaminação pelo HPV e à evolução de um estágio para outro, bem como a regressão de

algumas das lesões.

MATERIAL E MÉTODO:

Foi realizado um levantamento de dados relativos a todos os casos de lesões displásicas e neoplásicas de colo uterino, no período de 01 de janeiro de 1992 a 25 de abril de 2001, submetidos a exame anatomopatológico no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina do ABC. De 829 casos levantados, foram selecionados todos aqueles nos quais as pacientes tinham dois ou mais exames anatomopatológicos, com diagnóstico de displasia moderada (DM/ NIC II), ou displasia grave (DG/ NIC III), ou carcinoma *in situ* (CIS/ NIC IV), ou carcinoma invasivo (CI). Do total da amostragem, 96 pacientes preencheram os critérios escolhidos. Conhecendo-se as respostas ao tratamento, bem como o alto índice de regressão das displasias leves, estas não foram utilizadas no presente estudo.

Foram consideradas DM as lesões acometendo até o terço médio do epitélio e DG as que acometem a profundidade sem, contudo, comprometer a camada basal. Quando a lesão atingia integralmente o epitélio foi dado o diagnóstico de CIS. Os critérios para carcinomas invasivos são aqueles concordes em toda literatura (In Robbins⁴).

Foram revistos os diagnósticos quanto à presença ou não de HPV, à idade das pacientes no momento dos exames e os intervalos entre eles. Foram comparados também dados relativos ao local de acompanhamento médico das pacientes entre os municípios de Santo André e São Bernardo do Campo.

Para verificar a frequência das lesões em relação aos diferentes grupos etários, as pacientes foram divididas em 6 subgrupos da seguinte forma: subgrupo A: pacientes de 15 a 20 anos; subgrupo B: 21 a 25 anos; subgrupo C: 26 a 30 anos; subgrupo D: 31 a 35 anos; subgrupo E: 36 a 40 anos; subgrupo F: pacientes acima de 40 anos.

Os dados foram compilados no programa EPI6 da Organização Mundial de Saúde para análise estatística.

RESULTADOS:

De acordo com os critérios estabelecidos, foram selecionadas 96 pacientes. No primeiro exame anatomopatológico, a paciente mais jovem tinha 15 anos e a mais velha 51 anos, sendo a média ponderada dessa população 30,66 anos.

A maior parte das pacientes foi proveniente do município de São Bernardo do Campo (76,0%).

A tabela I apresenta a distribuição do número de pacientes de acordo com as diferentes lesões observadas no primeiro diagnóstico. Das 96 pacientes, 41 apresentaram DM (42,7%); 33, DG (34,4%); 17, CIS (17,7%) e 5, CI (5,2%).

TABELA I: Distribuição do número de pacientes de acordo com as lesões no primeiro diagnóstico.

PRIMEIRO DIAGNÓSTICO	Nº CASOS	PERCENTUAL
DM	41	42,7%
DG	33	34,4%
CIS	17	17,7%
CI	5	5,2%
TOTAL	96	100,0%

A tabela II mostra a distribuição do número de pacientes de acordo com as diferentes lesões obtidas no segundo diagnóstico.

TABELA II: Distribuição do número de pacientes de acordo com as lesões no segundo diagnóstico

SEGUNDO DIAGNÓSTICO	Nº CASOS	PERCENTUAL
DM	31	32,3%
DG	32	33,3%
CIS	25	26,0%
CI	8	8,3%
TOTAL	96	100,0%

A distribuição do número de pacientes de acordo com as diferentes lesões obtidas num terceiro diagnóstico está expressas na tabela III. Nesse caso, somente 10 pacientes realizaram um terceiro exame.

TABELA III: Distribuição do número de pacientes de acordo com as lesões no terceiro diagnóstico.

TERCEIRO DIAGNÓSTICO	Nº CASOS	PERCENTUAL
DM	3	30,0%
DG	1	10,0%
CIS	6	60,0%
CI	0	0,0%
TOTAL	10	100,0%

TABELA IV: Distribuição por idade de acordo com o tipo de lesão

IDADE (anos)	LESÃO	DM	DG	CIS	CI	TOTAL	PERCENTUAL
A - 15 a 20		3	1	0	0	4	4,2%
B - 21 a 25		5	7	2	0	14	14,6%
C - 26 a 30		13	9	5	1	28	29,2%
D - 31 a 35		16	9	7	0	32	33,3%
E - 36 a 40		3	6	2	0	11	11,4%
F - > 40		1	1	1	4	7	7,3%
TOTAL		41	33	17	5	96	100,0%

Em relação à faixa etária, no primeiro diagnóstico os dados evidenciados estão demonstrados na tabela IV. Onde, a DM foi mais prevalente em pacientes do subgrupo D; a DG nos subgrupos C e D; CIS no subgrupo D e CI no subgrupo F.

Na tabela V, pode-se observar a relação entre o primeiro e o segundo diagnóstico de acordo com o intervalo de tempo entre eles.

TABELA V: Intervalo em meses entre o primeiro e segundo diagnóstico

LESÃO	TEMPO (meses)							TOTAL	%
	1 a 5	6 a 10	11 a 20	21 a 30	31 a 40	>40			
DM	18	6	2	2	1	2	31	32,3	
DG	16	7	6	2	1	0	32	33,3	
CIS	13	6	2	2	2	0	25	26,1	
CI	4	1	2	0	0	1	8	8,3	
TOTAL	51	20	12	6	4	3	96	100,0	

Em relação à evolução de cada lesão separadamente, do primeiro para o segundo exame, observou-se que das 41 pacientes que apresentaram quadro histológico de DM no primeiro diagnóstico, 16 mantiveram-no no segundo, 14 evoluíram para DG, 8 para CIS e 3 para CI. Das 33 pacientes que apresentaram DG no primeiro diagnóstico, 12 regrediram para DM, 13 mantiveram-se com DG e 8 evoluíram para CIS. Das 17 pacientes que apresentaram CIS no primeiro diagnóstico, 9 mantiveram o mesmo diagnóstico, 5 regrediram para DG e 3 para DM. Salienta-se o fato de que as 5 pacientes que apresentaram CI no primeiro mantiveram o mesmo diagnóstico no segundo (vide tabela VI).

TABELA VI: Evolução de cada lesão do 1º para o 2º diagnóstico

1º DIAG.	2º DIAG.				TOTAL	PERCENTUAL
	DM	DG	CIS	CI		
DM	16	14	8	3	41	42,7%
DG	12	13	8	0	33	34,4%
CIS	3	5	9	0	17	17,7%
CI	0	0	0	5	5	5,2%
TOTAL	31	32	25	8	96	100,0%

Com relação à presença ou não de coilocitose e sua distribuição pelos diferentes tipos de lesão os resultados encontram-se na tabela VII.

TABELA VII: Frequência de coilocitose nas diferentes lesões

LESÃO	COILOCITOSE		AUSENTE	
	PRESENTE		AUSENTE	
	QTDE	%	QTDE	%
DM	34	45,3	8	38,1
DG	23	30,7	9	42,9
CIS	15	20,0	2	9,5
CI	3	4,0	2	9,5
TOTAL	75	100,0	21	100,0

DISCUSSÃO:

Na história natural do carcinoma do colo uterino, conhece-se há anos a correlação dessas lesões com as suas precursoras, as displasias do colo uterino. Números fatores de risco têm sido implicados na carcinogênese deste tumor, como citado por Romero e Corredor⁵, Souen et al⁶; enumera-se principalmente a primeira relação sexual em idade precoce, atividade sexual, nível sócio-econômico e educacional baixos, falta de higiene, doenças venéreas, promiscuidade e até mesmo a ausência de circuncisão do parceiro.

Segundo Cabezas et al⁷, 59,5% das pacientes com displasia iniciaram sua vida sexual antes dos 20 anos, 53,0% antes dos 17 e 42,0% entre os 15 e 17 anos. No nosso material, muito embora não tenhamos tido acesso à idade de iniciação sexual, é chamada atenção para a presença de lesão relacionada ao HPV em pacientes com até 15 anos.

Segundo Richart e Barrón in Romero e Corredor⁵, o intervalo médio de progressão de displasias de qualquer grau para CIS foi de 44 meses, com extremos de 12 e 86 meses, enquanto no nosso material os extremos encontrados foram de 4 a 24 meses. Segundo o autor, em dados compilados, a evolução para estádios invasivos variou de 5 a 30 anos.

Em relação à idade das pacientes, segundo Chung⁸, na Irlanda, a idade média de DM e DG foi de 29,2 anos, e CIS foi de 33,2 anos. Segundo Chou⁹, as idades médias foram de 44,0 para CIS e 50,8 para CI.

No nosso material a idade média para o diagnóstico foi de 29,6 para DM, 30,9 para DG, 31,8 no caso de CIS e 43,0 para CI, assemelhando-se aos dados de Romero e Corredor⁵.

Não foi alvo de nosso estudo os casos de Displasia Leve (DL) pois, segundo Holowaty et al¹⁰, tanto DL quanto DM tendem a regredir. Sendo que nos seus achados, o risco de progressão de DL para DG foi de 1% em 12 meses, aumentando para 16% em 24 meses e 25% em 60 meses. No nosso material, o intervalo médio geral de uma evolução das DM para os outros estádios foi de 12,35 meses, o que eventualmente pode estar relacionado à patogênese desta lesão quando causada por Papilomavírus Humano.

Chaves¹¹ enfatiza o fato de alguns casos de displasia não progredirem, permanecendo estacionados ou regredirem após um determinado período. Tal observação corrobora nossos achados em que, das 41 DM, 25 evoluíram para estágios diferentes enquanto 16 permaneceram inalteradas. Dos 33 casos de DG, 12 regrediram para DM, 13 permaneceram inalteradas e 8 evoluíram para CIS. Dos 17 casos de CIS, 9 permaneceram no mesmo estágio e 8 regrediram não sendo observada uma progressão da lesão. Levando-se em conta o tratamento cirúrgico dos CI, nenhuma des-

sas lesões foi de interesse no segundo momento do estudo.

Para Romero e Corredor⁵, a distribuição do número de pacientes de acordo com as diferentes lesões obtidas no primeiro diagnóstico foi de 13,2% para DM; 20,75% para DG; 43,39% para CIS e 3,77% para CI. Percebemos nos nossos dados uma predominância de DM com 42,7% em detrimento dos casos de CIS, com 17,7 %.

Foi observado em nossos resultados um intervalo de tempo curto entre os dois exames anatomopatológicos. Do total de 96 casos, 51 apresentaram de 1 a 5 meses, enquanto apenas 3 apresentaram intervalo acima de 40 meses. Tal fato poderia estar relacionado não só à história natural da lesão, mas também às medidas terapêuticas eventualmente tomadas nos centros de saúde envolvidos.

A prevalência de infecção por HPV em lesões do colo uterino varia na literatura. Souen et al⁶ relatam até 89,20% de positividade; segundo Lara et al¹² a prevalência foi de 71,80%. No nosso material, também encontramos uma alta prevalência (77,08%). De toda forma, esse dado mostra a íntima relação entre estas lesões e o HPV como agente etiológico.

Segundo estudos de Solomon et al¹³, ao examinar 668 mulheres, observou que a mediana de idade quando havia a presença do HPV foi de 24,9 anos (Desvio Padrão: 6,6) similar a outros 4 centros. No nosso estudo foi de 30,5 anos, quando se identificou o vírus e 32,8 anos quando este não estava relacionado à lesão.

Observamos um grande número de mulheres com idade abaixo de 40 anos que mostrava a presença de infecção por HPV, displasia e até mesmo neoplasias in situ ou invasivas. A maior prevalência de alterações por HPV ocorreu em pacientes mais jovens, sendo a idade mínima de 15 anos.

Em relação à presença de coilocitose, a idade média das pacientes para DG, CIS e CI foi menor que naquelas sem coilocitose. Somente nos casos de DM houve uma certa homogeneidade em relação à idade média, independente da presença ou não de lesão viral.

CONCLUSÃO:

Ao nosso ver, as lesões precursoras do colo uterino estão aumentando em pacientes com idades cada vez menores. Este dado é extremamente importante visto que as lesões displásicas apresentam potencial de progressão para lesões invasivas, o que muda substancialmente o prognóstico e o tratamento das pacientes.

Observamos no nosso material que quando associadas ao HPV, a progressão das lesões ocorre mais precocemente.

O intervalo de tempo entre os dois exames

anatomopatológico demonstrou que a maioria das lesões progrediu, regrediu ou se manteve nos primeiros 5 meses, fato esse que pode estar relacionado tanto a fatores inerentes à própria lesão, quanto aos métodos de detecção e tratamento.

Baseado em nossos resultados, observamos ainda que a idade onde essas lesões se apresentam é tanto menor, quando associadas ao HPV, mesmo que no contexto geral a média de idade observada para as diversas lesões seja próxima, havendo ou não si-

nais de infecção pelo vírus. Há, porém, uma ressalva que reforça nossos achados de maior precocidade de progressão, quando observamos que pacientes têm idade média menor, quando há infecção por HPV.

Desta forma, observando os dados de nossa amostragem, proporíamos que em nossa região os exames preventivos fossem realizados em pacientes mais jovens, pelo menos, a partir dos 18 anos, e ainda, que as campanhas fossem regionalizadas de acordo com o perfil de cada população.

Referências Bibliográficas

- 1) HACHISUGA, T.; MATSUO, N.; IWASAKA, T.; SUGIMORI, H.; TSUNEYOSHI, M. Human Papilloma Virus and p53 overexpression in carcinomas of the uterine cervix, lower uterine segment and endometrium. *Pathology, Austrália*, v.28, p.28-31, jan. 1996.
- 2) **MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Prevenção e Detecção. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/prevencao/programas/pncccv/index.html>> Acesso em 14 jun. 2001.**
- 3) ZVEIBIL, D K.; TAMASAUKA, M G R.; ANGELIS, R R C.; VIEIRA, W L M.; AMADEI, F.; RAFAELLI, M P. Incidência de lesões do colo uterino nas pacientes atendidas pelos Serviços Médico Públicos da Região do Grande ABC em São Paulo e sua relação com a contaminação pelo papiloma vírus. *Arquivo Científico, São Paulo*, v.3,n.2, abr./mai./jun.1998.
- 4) COTRAN, R S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S L. *Pathologic Basis of Disease*. 5.Ed. USA: W. B. Saunders Company, 1994. 1357p.
- 5) ROMERO, H U.; CORREDOR, G M. Carcinoma in situ de cuello uterino en mujeres jóvenes. *Rev. Obstet. Ginecol. Venezuela*, v.46, n.1, p.66-70, 1986.
- 6) SOUEN, J.; RAMOS, L O.; MOTTA, E.; NETO, J E. Prevalência de Híbridos do HPV entre Portadores de Carcinoma do Colo do Útero. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, São Paulo, v.17, n.5, p.509-512, jun.1995.
- 7) CABEZAS, E.; RODES, S.; VALDES, Z. Edad al inicio de las relaciones sexuales y carcinoma del cuello uterino. *Rev. Cuba. Obstet. Ginecol.*, v.11, p.97-103, jan./mar.1985.
- 8) CHUNG, H R. Discovery rate of dysplasia and carcinoma of the uterine cervix in na urban medical center serving patients at righ risk. *Int. J. Gynaecol. Obst.*, v.20, n.6, p.449-454, 1982.
- 9) CHOU, P. Epidemiology of cervical cancer in the screened population in Taiwan. *Chung-Hua-I-Hsulsh-Tsa-Chin-Taipei*, v.45, n.4, p.290-221, 1990.
- 10) HOLOWATY, P.; MILLER, A B.; ROHAN, T.; TO, T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *Journal of the National Cancer Institute, Bethesda*, v.91, n.3, p.252-258, fev.1999.
- 11) CHAVES, E. Lesões precursoras do câncer do colo do útero. *J. Bras. Ginecol.*, v.96, n.6, p.253-257, jun. 1986.
- 12) LARA, B M R.; FERNANDES, P A.; MIRANDA, D. Diagnósticos citológicos cérvico vaginais em laboratório de médio porte de Belo Horizonte. *Rev. Bras. Anal Clin., Minas Gerais*, v.31, n.1, p.37-40, fev.1999.
- 13) SOLOMON, M D D.; SHIFFMAN, M.; TARONE, R. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: Baseline data from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute, Bethesda*, v.92, n.5, p.397-402, mar.2000.