

CURSO DE FARMÁCIA

Édina Knod Fredrich

**ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS EM EXAMES DE PAPANICOLAOU NA
CIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL/RS**

Santa Cruz do Sul

2018

Édina Knod Fredrich

**ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS EM EXAMES DE PAPANICOLAOU NA
CIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL/RS**

Trabalho de curso apresentado ao curso de
Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul
como requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Jane Dagmar Pollo Renner

Santa Cruz do Sul

2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, meus pais Acênio e Adriani,
por sempre me apoiarem,
acreditarem em mim e incentivarem a seguir adiante.

Ao meu namorado Everton, pelo seu apoio,
amor e compreensão, estando sempre ao meu
lado. Aos professores do curso,
que foram muito importantes na construção do conhecimento.

Em especial à minha orientadora Jane Dagmar Pollo
Renner, pela sabedoria transmitida e pelo encorajamento na
realização deste trabalho.

A todos que tiveram alguma participação nessa Conquista, Muito Obrigada!

*“Se você quiser alguém em quem confiar, confie em si mesmo.
Quem acredita sempre alcança.”*

Renato Russo

RESUMO

A detecção das lesões cervicais em mulheres que realizam o exame de Papanicolaou é o procedimento mais adotado atualmente na prevenção do câncer do colo uterino. Este câncer é de lenta evolução, com período que pode levar de 10 a 20 anos desde a infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) até a evolução ao carcinoma. Ao longo da vida, a maioria das mulheres entra em contato com o HPV, mas apenas 1% destas terão uma doença persistente ou progressiva até a forma invasiva. Diante do exposto, este estudo teve como objetivo determinar as alterações citopatológicas em mulheres que realizam exame de Papanicolaou pelo sistema único de saúde em um laboratório da cidade de Santa Cruz do Sul/RS. Para isso, foram coletados dados de laudos citopatológicos no laboratório utilizando o acesso ao sistema de informação ao câncer para visualização dos laudos de exames realizados em 2015 no município de Santa Cruz do Sul. Foram selecionadas as variáveis referentes à idade e a alteração citopatológica. Os dados foram analisados por estatística descritiva no *SPSS versão 22.0*. Resultados: No ano de 2015, 2346 mulheres realizaram o exame citopatológicos onde 34,7% encontravam-se dentro dos limites da normalidade, 62,6% apresentavam alguma alteração celular benigna, destas 47,5% eram inflamatórias. Das alterações, 1,8% eram células escamosas atípicas de significado indeterminado, 0,6% eram Lesão intraepitelial de baixo grau, 0,2% eram células escamosas atípicas, não sendo possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau e 0,1% eram Lesão intraepitelial de alto grau. Em relação à idade das mulheres, observou-se maior frequência na faixa etária acima de 55 anos e média de 45,76 anos. Conclusões: Foi possível verificar que as alterações celulares mais prevalentes foram as benignas, e poucas representado por atipias celulares podendo evoluir ao câncer. Atenta-se com este estudo a importância da realização do exame, o qual pode diagnosticar em tempo hábil para tratamento as neoplasias cervicais, além da importância da coleta realizada corretamente por profissionais qualificados para garantir a qualidade dos resultados.

Palavras chave: Câncer do Colo do Útero. Papanicolaou. Lesões citopatológicas. Papilomavírus Humano.

ABSTRACT

The detection of cervical lesions in women who undergo the Papanicolaou test is the most commonly adopted procedure for the prevention of cervical cancer. This cancer is of slow evolution, with a period that can take from 10 to 20 years from infection by human papillomavirus (HPV) until the evolution to the carcinoma. Throughout life, most women get in touch with HPV, but only 1% of them will have a persistent or progressive disease to the invasive form. In view of the above, this study aimed to determine the cytopathological alterations in women who underwent Pap smears by the single health system in a laboratory in the city of Santa Cruz do Sul / RS. For this, we collected data from cytopathological reports in the laboratory using the access to the cancer information system to view the reports of examinations performed in 2015 in the city of Santa Cruz do Sul. The variables referring to age and cytopathological alteration were selected. Data were analyzed by descriptive statistics in *SPSS version 22.0*. Results: In the year 2015, 2346 women underwent cytopathological examination, where 34.7% were within the limits of normality, 62.6% had some benign cellular alteration, of which 47.5% were inflammatory. Of the alterations, 1.8% were atypical squamous cells of undetermined significance, 0.6% were low grade intraepithelial lesions, 0.2% were atypical squamous cells and it was not possible to exclude high grade squamous intraepithelial lesion and 0.1% were high-grade intraepithelial lesions. Regarding the age of the women, a higher frequency was observed in the age group above 55 years and an average of 45.76 years. Conclusions: It was possible to verify that the most prevalent cellular alterations were the benign ones, and few represented by cellular atypias, and could evolve to cancer. This study examines the importance of performing the examination, which can diagnose cervical neoplasias in a timely manner, as well as the importance of the collection performed correctly by qualified professionals to guarantee the quality of the results.

Keywords: Cervical cancer. Papanicolaou. Cytopathologic lesions. Human papillomavirus.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo Geral	9
2.2 Objetivos Específicos	9
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	10
3.1 Colo do Útero	10
3.2 Câncer do Colo do Útero	11
3.2.1 Epidemiologia.....	13
3.3 Papilomavírus Humano (HPV).....	13
4.3.1 Características do Vírus.....	14
3.3.2 Ciclo Viral	16
3.3.3 Transmissão e Fatores de Risco.....	17
3.4 Citologia	18
3.4.1 Papanicolaou.....	19
3.4.2 Coleta.....	20
3.5 Atipia de Células Escamosas de Significado Indeterminado	21
3.6 Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau (LSIL).....	23
3.7 Lesões Intraepiteliais de Alto Grau (HSIL).....	23
3.8 Carcinoma.....	24
3.9 Tratamento.....	27
4 RESULTADOS	28
5 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXOS	46
ANEXO A – INSTRUÇÕES AOS LEITORES.....	47
ANEXO B - REQUISIÇÃO DO EXAME CITOPATOLÓGICO – COLO DO ÚTERO	53
ANEXO C - CONCORDÂNCIA DO LOCAL DE PESQUISA	55
ANEXO D – JUSTIFICATIVA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	56
ANEXO E – APROVAÇÃO CEP.....	57

INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino (CCU) é uma doença prevenível, mas considerada um problema de saúde pública. Com a introdução de programas de prevenção e controle, a incidência e a mortalidade do CCU mostraram uma redução de mais de 80% nas últimas décadas, apesar de ser a causa mais comum de câncer ginecológico nos países em desenvolvimento, como o Brasil, sendo o terceiro câncer mundialmente mais comum em mulheres após o câncer de mama e colorretal. Em todo o mundo há 529.512 novos casos e 274.967 mortes do câncer cervical (VALENTI et. al., 2017; WHO, 2016).

O CCU é uma doença de progressão lenta, levando de 10 a 20 anos, desde a infecção pelo HPV até a evolução ao carcinoma. As etapas deste câncer se iniciam com o surgimento das lesões no colo do útero, não visíveis a olho nu e de fase assintomática. Após a detecção das lesões através do exame citopatológico (exame de Papanicolaou), é possível iniciar o tratamento. A maioria das infecções por HPV desaparecem dentro de 2 anos; os 10% que persistem por 2 anos são altamente ligados ao pré-câncer (KJAER et. al., 2006; SCHIFFMAN et. al., 2007).

Os Papilomavírus humano (HPV) estão envolvidos em 80-90% de todos os CCU, sendo o principal fator de risco para o seu desenvolvimento. Ao longo da vida, a maioria das mulheres entra em contato com o HPV, mas apenas 1% destas terão uma doença persistente ou progressiva até a forma invasiva (INCA, 2015; VALENTI et. al., 2017). Mais de 100 tipos de HPV já foram identificados e cerca de 30 são conhecidos por infectar o trato genital, onde os tipos 16 e 18 são os mais cancerígenos, representando cerca de 50% dos casos de lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) (IARC, 2003; SCHIFFMAN et. al., 2007).

No Brasil, o controle do CCU iniciou com o advento das técnicas de citologia e colposcopia em 1940 por pioneiros da profissão, o que possibilitou o rastreamento e detecção de suas lesões precursoras. O exame de Papanicolaou tem sido o método mais utilizado para detectar as lesões cervicais, onde a efetividade de detecção associada ao tratamento do câncer em estágios iniciais, mostram uma redução das taxas de incidência que chegam a 90% quando se apresenta boa cobertura de rastreamento (INCA, 2002; INCA, 2016). Além disso, um estudo exploratório que comparou custo-efetividade da citologia convencional com cinco estratégias de rastreamento mostrou que o teste de Papanicolaou foi o que apresentou a melhor razão custo-efetividade entre as estratégias analisadas (CAETANO, et al, 2006).

Diante do exposto acima o objetivo do estudo foi determinar as alterações citopatológicas em mulheres que realizam o exame de Papanicolaou pelo sistema único de saúde em um laboratório da cidade de Santa Cruz do Sul/RS.

REFERÊNCIAS

- BENARD, V. et.al. Cervical Cancer Incidence in the United States by Area of Residence, 1998– 2001. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*, Atlanta, v. 110, n. 3, p.681–686, 2007.
- BRUNI, L. et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in Brazil*. Summary Report 27 July 2017.
- BURD, E. M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, Detroit, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2003.
- CAETANO, R. et al. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. *PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, p. 99-118, 2006.
- CHELIMO, C. et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *Journal of Infection*. v. 66, p. 207-217, 2013.
- CONSOLARO, M.; ENGLER, S. *Citologia clínica cérvico-vaginal: texto e atlas*. São Paulo: Roca, 1 edição, 2014.
- CROSBIE, E.J. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet (British Edition)*, Manchester, v. 382, p. 889–899, 2013.
- DAHER, G. A. G; HODA, R. S. *George Nicholas Papanicolaou*. Barueri, SP: Manole, 2017
- DOORBAR, John. The papillomavirus life cycle. *Journal of Clinical Virology*, Londres, v. 32, p. 7–15, 2005.
- DOORBAR, John. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical Science*, Londres, v. 110, n. 5, p. 525-541, 2006.
- FODOR, M. F. Carcinoma escamocelular invasivo de colo uterino. In: GAMBONI, M.; MIZIARA, E. F. *Manual de Citopatologia Diagnóstica*. Barueri, SP: Ed. Manole, 1 edição, p. 129-135, 2013.
- GUAJARDO, R. G. Alterações morfológicas benignas. Atipia de células escamosas. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG). In: GAMBONI, M.; MIZIARA, E. F. *Manual de Citopatologia Diagnóstica*. Barueri, SP: Ed. Manole, 1 edição, p. 89-114, 2013.
- IARC International Agency for Research on Cancer & World Health Organization, Handbooks of Cancer Prevention. *Cervix cancer screening*. IARC Press. v. 10, Lyon, 2005
- IARC International Agency for Research on Cancer & World Health Organization. *World Cancer Report*. IARC Press, Lyon, 2003.
- INCA (Brasil). Ministério da Saúde. Controle do Câncer do Colo do Útero. *Histórico das*

Ações. Disponível em:

<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/historico_acoes> Acesso em: 19 ago. 2017.

INCA (Brasil). Periodicidade de Realização do Exame Preventivo do Câncer do Colo do Útero. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n.1, p. 13-15, 2002.

INCA (Brasil). Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais*. Rio de Janeiro: INCA, 3 ed, 23p., 2012.

INCA (Brasil). Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122 p.

INCA (Brasil). 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 brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero*. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016

KAPEU, A. S., et al. Is Smoking an Independent Risk Factor for Invasive Cervical Cancer? A Nested Case-Control Study Within Nordic Biobanks. *American Journal of Epidemiology*, v. 159, n. 4, p. 480-488, 2008.

KJAER, S. et. al. The Absolute Risk of Cervical Abnormalities in High-risk Human Papillomavirus–Positive, Cytologically Normal Women Over a 10-Year Period. *AMERICAN JOURNAL OF CANCER RESEARCH*, v. 66, n 21, p. 10630-10636, 2006.

KOSS, L.; GOMPEL, C. *Introdução à citopatologia com correlações histológicas e clínicas*. São Paulo: Roca, 1 edição, 2006.

LETO, M. G. P. et al. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, São Paulo, v. 86, n.2, p. 306-317, 2011.

LIMA, D. N. O. *Atlas de citopatologia ginecológica*. Brasília: Ministério da Saúde; CEPESC: Rio de Janeiro, 2012.

LONG, H. J.; LAACK, N. I.; GOSTOUT, B. S. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Cervical Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 82, n.12, p. 1566-1574, 2007.

MCCREDIE, M. R. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncology*, Nova Zelândia, v. 9, n. 5, p. 425-434, 2008.

MERCADO, E. C. Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG). In: GAMBONI, M.; MIZIARA, E. F. *Manual de Citopatologia Diagnóstica*. Barueri, SP: Ed. Manole, 1 edição, p. 115-121, 2013.

MITTELDORF, C. A. T. S. Cervical cancer screening from Pap smear to future strategies. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, São Paulo, v. 52, n. 4, p. 238-245, 2016.

- MUNHOZ, N. et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human câncer. *Vaccine*, v. 24, n. 3, p. 3/1-3/10, 2006.
- NAKAGAWA, J.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Human Papillomavirus (HPV) and uterine cervical cancer. Artigo em português. *Rev Bras Enferm.*, Brasília, v. 63, p. 307-311, 2010.
- NAYAR, R.; WILBUR, D. C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytologica*, v. 61, p. 359-372, 2017.
- PANDEY, A., MAGON, N. Screening in Obstetrics & Gynecology: Management of Abnormality. Jaypee Brothers Medical Pub: 1 edição, 234p., 2015.
- PINHO, A. A.; MATTOS, M. C. F. I. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 3, p. 225-231, 2002.
- PRABHU, T Radha Bai. *A Practical Approach to Cervical Cancer Screening Techniques*. Jp Medical Ltda; Edição: UK ed., 124p. 2015.
- RAMZY, I.; HERBERT, A. Cytopathology: the hystory, the presente and the future direction, In: GRAY, W.; KOCHAN, G. *Diagnostic Cytopathology*. UK: Churchill Livingstone Elsevier, 3 ed., p.7, 2010.
- ROSA, M. I., SEIBERT, P., SILVA, B. R. Acurácia do teste de Papanicolaou no diagnóstico de lesões precursoras do câncer cervical. *Revista Inova Saúde*, Criciúma, vol. 5, n. 2, 2016.
- SANJOSE, S. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*, v. 11, n. 11, p. 1048–1056, nov. 2010.
- SASLOW, D. et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, v. 52, n. 6, p. 342-362, 2002.
- SEBASTIÃO, A. P. M. et al. Estudo das atipias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, n. 6, p. 431-438, 2004.
- SHERMAN, M. E. et al. Celulas Escamosas Atípicas. In: SOLOMON, D.; NAYAR, R. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal: Definições, Critérios e Notas Explicativas. Nova York: Revinter, 2 ed., 2005.
- SCHIFFMAN, M. et al. Human papillomavirus and cervical câncer. *Lancet*, v. 370, p. 890-907, 2007.
- SHIFFMAN, M.; WENTZENSEN, N. From Human Papillomavirus to Cervical Cancer. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*, Maryland, v. 116, n. 1, 2010.
- SYRJANEN, S. M.; SYRJANEN, K. J. New Concepts on the Role of Human Papillomavirus in Cell Cycle Regulation. The Finnish Medical Society Duodecim, *Annals of Medicine*, v. 31, p. 175-187, 1999.

TUON, F. F. B. et al. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológicos e colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, Curitiba/PR, v.48, n.2, p. 140-144, 2002.

VALENTI, G. et. Al. Tumor markers of uterine cervical cancer: a new scenario to guide surgical practice? *UPDATES IN SURGERY*, 2017.

VILLIERS, E. M. et al. Classification of papillomaviruses. *Virology*, v. 324, p. 17-27, 2004.

WOO, Y. L. A prospective study on the natural course of low-grade squamous intraepithelial lesions and the presence of HPV16 E2-, E6- and E7-specific T-cell responses. *International Journal of Cancer*, v. 126, p. 133-141, 2010.

WHO (World Health Organization) / Organização Pan-Americana da Saúde. *Controle integral do câncer do colo do útero. Guia de práticas essenciais*. Washington, DC: OPAS, 2016. 415p. ISBN:978-92-75-71879-7.

WHO. World Health Organization & International Agency for Research on Cancer. IARC *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses*. v. 90, 2007.

WRIGHT, T. C. et al. Anormalidades Epiteliais: Escamosas. In: SOLOMON, D.; NAYAR R. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal – Definições, critérios e notas explicativas. *Revinter*. 2ª edição, p.89-119. 2005.