



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Rastreamento do Cancro do Colo do Útero pelo teste de HPV em mulheres com mais de 60 anos

Sara Patrícia Leite Magalhães

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho
Co-orientador: Doutor Vítor Manuel Branco e Silva Caeiro

Covilhã, Abril de 2018

Dedicatória

Aos meus pais, Fátima e Patrício

Ao meu irmão, João

Aos meus avós paternos, Isaura e António

Aos meus avós maternos, Teresa e José

Agradecimentos

Ao Doutor José Alberto Moutinho, pela orientação, disponibilidade, conselhos e críticas construtivas ao longo de todo o processo de elaboração desta dissertação.

À minha colega e amiga Daniela Mateus, pela companhia nos intermináveis dias que passámos juntas ao longo do processo de recolha de dados.

À doutora Sara Nunes, pela ajuda na análise estatística e tratamento de dados.

Ao Doutor Vítor Manuel Branco e Silva Caeiro, pela oportunidade de colaboração.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a execução deste trabalho.

Aos meus pais e irmão por todos os valores que me transmitiram, pelo amor e apoio incondicionais.

À minha família, aos meus amigos de sempre e aos amigos que a Covilhã me deu, por serem certas em todos os momentos de dúvidas.

Por último, e já com nostalgia, agradeço à Covilhã por estes inesquecíveis 6 anos.

Resumo

Introdução: O impacto crescente das doenças oncológicas é inegável. De acordo com o GLOBOCAN 2012, o Cancro do Colo do Útero é, a nível mundial, o quarto mais comum em mulheres e o sétimo mais comum quando considerados ambos os sexos. A infecção persistente pelo HPV de alto risco é considerada o principal factor de risco para o seu desenvolvimento.

Foi publicada em Diário da República a 21 de Setembro de 2017 (Despacho n.º 8254/2017) uma recomendação para que o rastreio do Cancro do Colo do Útero passasse a realizar-se através do teste de HPV entre os 25 e os 60 anos de idade.

Tendo em conta que a menopausa contribui para a ocorrência de várias doenças, com efeitos significativos no aumento do risco de cancro nas mulheres e dado o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento populacional a que assistimos actualmente, interessou-nos com este trabalho avaliar o possível benefício no rastreio depois dos 60 anos, tendo por base o rastreio realizado no Centro Hospitalar Cova da Beira, que desde 2012 é efectuado por teste de HPV com citologia reflexa para os casos positivos.

Métodos: Este estudo foi realizado retrospectivamente através da consulta de processos clínicos, após obtenção das autorizações necessárias. Inclui todos os casos existentes de mulheres que tenham realizado rastreio de CCU pelo teste de HPV (com citologia reflexa nos resultados positivos), entre Julho de 2012 e Agosto de 2017, no CHCB, num total de 6009. Para a realização deste estudo seleccionaram-se todos os casos de teste de HPV realizados a mulheres com mais de 60 anos que comparámos com todos os casos de testes de HPV de mulheres com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos.

O método de rastreio aplicado no CHCB no período em estudo era o teste de HPV Cobas®, com meio de transporte Surepath®.

Resultados: Nas mulheres com mais de 60 anos registou-se uma taxa de teste de HPV de alto risco positivo de 6,0% e nas mulheres dos 30 aos 60 anos de 11,8%. Nas mulheres com mais de 60 anos, verificou-se também que a taxa de positividade ia diminuindo com a idade, sendo que a maior parte dos resultados positivos se verificou em mulheres com idades entre os 61 e os 65 anos. 50% das mulheres com mais de 60 anos com teste de HPV de rastreio positivo tinham realizado estudo citológico nos 3 anos anteriores, sendo que nenhuma apresentava resultado citológico sugestivo de lesão de alto grau. No grupo das mulheres com mais de 60 anos, somente uma mulher rastreada e posteriormente submetida a biópsia apresentou lesão histológica de alto grau, nomeadamente na biópsia realizada até aos 12 meses pós-teste de HPV.

Conclusão: O presente estudo está de acordo com a recomendação publicada em Diário da República a 21 de Setembro de 2017 (Despacho n.º 8254/2017) que recomenda o Rastreio do Cancro do Colo do Útero até aos 60 anos de idade.

Palavras-chave: Rastreio do Cancro do Colo do Útero, idade a rastrear, teste HPV, citologia, HPV

Abstract

Introduction: The growing impact of oncologic diseases is undeniable. According to GLOBOCAN 2012, Cervical Cancer is the fourth most common type of cancer amongst women and the seventh when considering both sexes, worldwide. Persistent infection with high risk HPV is considered the main risk factor for the development of Cervical Cancer.

On September 21st 2017, a new recommendation was published in Diário da República (Despacho n.º 8254/2017), advising Cervical Cancer Screening in women between the ages of 25 and 60 through HPV test.

Knowing that menopause has a significant effect on the increase of cancer risk in women and given the increasing life expectancy and population ageing that we are experiencing in the world nowadays, we focused on evaluating the possible interest in expanding the screening over the age of 60, based on the screenings executed in Centro Hospitalar Cova da Beira, which since 2012 is based on HPV test with reflex cytology for the positive tests.

Methods: This is a retrospective study, done through the consultation of clinic processes, after the required authorizations were obtained. It includes all existing cases of women who have been screened for cervical cancer between July 2012 and August 2017, at CHCB, at a total of 6009. For the purposes of this study, all cases of HPV tests in women over 60 were selected, and compared to all cases of HPV tests in women between the ages of 30 and 60.

The screening method applied at CHCB at that time was Cobas® HPV test, with Surepath® means of transportation.

Results: In women over 60, a rate of 6,0% high risk HPV was registered, contrasting with a rate of 11,8% in women between the ages of 30 and 60. In women over 60 it was verified that the positivity rate decreased with age, being that most of the positive results belonged to women between the ages of 61-65. 50% of women over the age of 60 with a positive HPV screening test, had had a cytology in the previous 3 years, being that none of them presented a result suggestive of a high grade lesion. In the group of women over 60, only one woman screened and posteriorly subjected to biopsy presented a histological high grade lesion, namely on the biopsy performed until 12 months after the HPV test.

Conclusão: The present study is in agreement with the recommendation published in Diário da República at September 21st, 2017 (Despacho n.º 8254/2017), which advises Cervical Cancer Screening until the age of 60 years old.

Keywords: Cervical Cancer Screening, age of screening, HPV test, cytology, HPV

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Índice	vi
Lista de figuras	vii
Lista de tabelas	viii
Lista de gráficos.....	ix
Lista de acrónimos.....	x
1. Introdução	1
2. Objectivos	3
3. Metodologia.....	4
3.1 Desenho do estudo e selecção da amostra	4
3.2 Caracterização das variáveis.....	5
3.3 Análise de dados	6
4. Resultados	7
4.1 Caracterização da amostra	7
4.2 Resultados do teste de HPV	7
4.3 Testes realizados por rastreio e avaliação pós-tratamento	8
4.4 Testes de HPV de rastreio por faixa etária.....	9
4.5 Resultados dos testes de HPV de rastreio positivos distribuídos por idades.....	10
4.6 Testes de HPV de rastreio e citologia anterior	11
4.7 Testes de HPV de rastreio positivos e citologia anterior.....	11
4.8 Testes de HPV de rastreio com resultado HPV Outros e citologia (3 meses)	12
4.9 Testes de HPV de rastreio com resultado HPV Outros e citologias de seguimento.....	13
4.10 Testes de HPV de rastreio com resultado HPV Outros e histologia (3meses)	14
4.11 Testes de HPV de rastreio com resultado HPV Outros e histologias seguimento.....	14
4.12 Mulheres com mais de 60 anos e histologia com HSIL.....	15
4.13 Infecções múltiplas em mulheres com mais de 60 anos	16
5. Discussão de resultados	17
5.1 Limitações do estudo.....	19
7. Conclusão	20
8. Perspectivas futuras	21
9. Bibliografia	22
10. Anexos.....	24

Lista de figuras

Figura 1 - Algoritmo do rastreio aplicado no CHCB	4
Figura 2 - Selecção dos testes a analisar	5

Lista de tabelas

Tabela 1 - Resultados do teste de HPV	7
Tabela 2 - Distribuição dos resultados positivos do teste de HPV	7
Tabela 3 - Resultados dos testes de HPV com finalidade de rastreamento e avaliação pós-tratamento no grupo de mulheres com mais de 60 anos	8
Tabela 4 - Testes de rastreamento positivos para HPV Outros no grupo de mulheres com mais de 60 anos por faixa etária	10
Tabela 5 - Teste de HPV de rastreamento e citologia anterior	11
Tabela 6 - Teste de HPV rastreamento positivo e citologia anterior	11
Tabela 7 - Resultados nas citologias anteriores distribuídos pelo resultado positivo no teste de HPV de rastreamento em mulheres com mais de 60 anos	12
Tabela 8 - Citologias nos 3 meses após rastreamento com teste HPV positivo para HPV Outros no grupo de mulheres com mais de 60 anos	12
Tabela 9 - Citologias de seguimento após rastreamento com teste HPV positivo para HPV Outros no grupo em estudo	13
Tabela 10 - Estudo histológico nos 3 meses após rastreamento com teste HPV positivo para HPV Outros no grupo em estudo	14
Tabela 11 - Estudo histológico de seguimento após rastreamento com teste HPV positivo para HPV Outros no grupo em estudo	14
Tabela 12 - Resultados referentes à única mulher do grupo em estudo com resultado HSIL em histologia de seguimento	15
Tabela 13 - Resultados referentes à única mulher do grupo em estudo com múltiplos positivos no teste HPV	16

Lista de gráficos

Gráfico 1 - Frequência absoluta por faixa etária dos testes de HPV realizados como rastreamento no grupo de mulheres com mais de 60 anos	9
Gráfico 2 - Resultados do teste HPV por faixa etária no grupo de mulheres com mais de 60 anos	10

Lista de acrónimos

AGC - Células glandulares atípicas

ASC - Células pavimentosas atípicas

ASC-H - Células pavimentosas atípicas não podendo excluir-se HSIL

ASC-US - Células pavimentosas atípicas de significado indeterminado

CCU - Cancro do Colo do Útero

CHCB - Centro Hospitalar Cova da Beira

CIN - Neoplasia intraepitelial cervical

DGS - Direcção Geral de Saúde

HPV - Vírus do Papiloma Humano

HSIL - Lesão pavimentosa de Alto Grau

LSIL - Lesão pavimentosa de Baixo Grau

NILM - Negativo para lesão intraepitelial ou neoplasia maligna

SPSS - *Statistical Package for Social Sciences*

1. Introdução

O impacto crescente das doenças oncológicas é inegável. Estas ocupam hoje o segundo lugar na lista de causas de morte em Portugal, sendo a que mais subiu nos últimos anos. (1)

De acordo com o GLOBOCAN 2012, o Câncer do Colo do Útero é, a nível mundial, o quarto mais comum em mulheres e o sétimo mais comum quando considerados ambos os sexos. (2) Programas de rastreio bem implementados contribuem para a baixa taxa de mortalidade observada em alguns países (2), mas, ainda assim, o CCU é uma das principais causas de morte de mulheres, com cerca de 530 000 novos casos e 275 000 mortes a nível mundial, anualmente (3)

De acordo com o Registo Oncológico Nacional de 2010, a incidência padronizada do CCU em Portugal é de 8,9/100.000 (4).

Segundo o Programa Nacional para as Doenças Oncológicas de 2017 da DGS, 76% dos Agrupamentos de Centros de Saúde em Portugal dispõem de programas de Rastreio organizado do CCU. (1) A expansão dos programas de rastreio tem-se reflectido em ganhos de saúde importantes, tendo vindo a verificar-se uma diminuição tanto no número de óbitos como na taxa de mortalidade padronizada. (1)

A infecção persistente pelo HPV de alto risco é considerado o principal factor de risco para o desenvolvimento do CCU. (4) O HPV é a infecção viral mais comum do trato reprodutivo e está na origem do desenvolvimento de uma série de condições, tanto em mulheres como em homens. (2) Estima-se que praticamente todas as mulheres sexualmente activas são expostas a este vírus ao longo da sua vida. (5)

Apesar de se verificar alguma variação mundial na prevalência dos diferentes genótipos de HPV de alto risco, sabe-se que mais de 70% dos carcinomas escamosos e mais de 90% dos adenocarcinomas estão relacionados com os tipos 16 e 18. (6)

O intervalo entre a infecção pelo HPV de alto risco e a progressão para carcinoma invasivo é normalmente igual ou superior a 10 anos. (2) Entre 70 a 90% das infecções são assintomáticas e resolvem espontaneamente em 1 a 2 anos, tanto para tipos de alto como de baixo risco. (2) As infecções associadas aos genótipos considerados de alto risco oncogénico têm menor probabilidade de regressão. (4)

Em Portugal, o estudo CLEOPATRE evidenciou uma prevalência da infecção por HPV em mulheres de 19,4%, sendo que em 76,5% dos casos estavam envolvidos genótipos de alto risco. (7)

A prevalência da infecção diminui com a idade, mas quando há persistência, o risco de carcinogénese aumenta. (6)

Sabe-se que a promoção de comportamentos de prevenção e a detecção precoce de doenças são factores cruciais a determinar o estado de saúde de uma sociedade. (8) Por ter um grande período de latência, por existirem testes sensíveis e com relação custo benefício

adequada e por a detecção precoce alterar o curso da doença, a principal medida de prevenção secundária do CCU passa pela realização de programas de rastreio. Os métodos de rastreio mais frequentemente utilizados são a citologia convencional, a citologia em meio líquido e o teste de HPV, ou a associação dos dois últimos.(6) Cada vez é mais consensual que a utilização do teste de HPV como método de rastreio permita alargar a periodicidade do rastreio para cerca de 5 anos.(6)

Em países com programas de rastreio bem estabelecidos, a incidência do CCU tem diminuído significativamente em mulheres com idades entre os 30 e os 60 anos, mas tal não se tem verificado na mesma proporção em mulheres mais velhas.(9) Assim, uma considerável proporção dos casos de CCU ocorre em mulheres acima da idade de rastreio (10), o que tem fomentado a discussão sobre qual deverá ser a idade limite do rastreio.

Foi publicada em Diário da República a 21 de Setembro de 2017 (Despacho n.º 8254/2017)(11) uma recomendação para que o rastreio do Câncer do Colo do Útero passasse a realizar-se através do teste de HPV entre os 25 e os 60 anos de idade, reduzindo o anterior limite superior da idade recomendada no rastreio organizado. (12) A grande maioria dos países da União Europeia termina o rastreio aos 65 anos, mas países como o Japão e a Austrália fazem-no até aos 70 anos. (6)

Tendo em conta que a menopausa contribui para a ocorrência de várias doenças, com efeitos significativos no aumento do risco de cancro nas mulheres (8) e dado o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento populacional a que assistimos actualmente, interessou-nos avaliar o possível benefício no rastreio depois dos 60 anos, tendo por base o rastreio realizado no Centro Hospitalar Cova da Beira, que desde 2012 é efectuado por teste de HPV com citologia reflexa para os casos positivos.

2. Objectivos

Objectivo primário do trabalho:

- Avaliar o possível interesse no rastreio do CCU depois dos 60 anos, com base no teste de HPV com citologia reflexa para os casos positivos.

Objectivos secundários:

1. Comparar a positividade do teste de HPV em mulheres entre os 30 e os 60 anos com aquela encontrada em mulheres com mais de 60 anos de idade;
2. Determinar quais os tipos de vírus mais frequentes nos grupos considerados;
3. Determinar qual a percentagem de infecções múltiplas nos grupos considerados;
4. Avaliar a percentagem de displasias de alto grau, detectadas através do rastreio, em mulheres com mais de 60 anos.

3. Metodologia

3.1 Desenho do estudo e selecção da amostra

Este estudo foi realizado retrospectivamente através da consulta de processos clínicos, após obtenção das autorizações necessárias. Inclui todos os casos existentes de mulheres que tenham realizado rastreio do Cancro do Colo do Útero pelo teste de HPV (com citologia reflexa nos resultados positivos), entre Julho de 2012 e Agosto de 2017, no Centro Hospitalar Cova da Beira, num total de 6009.

O método de rastreio aplicado no CHCB no período em estudo era o teste de HPV Cobas®, que detecta HPV 16, HPV 18 E HPV Outros (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), com meio de transporte Surepath®.

Na figura 1 pode observar-se o algoritmo do rastreio aplicado no CHCB.

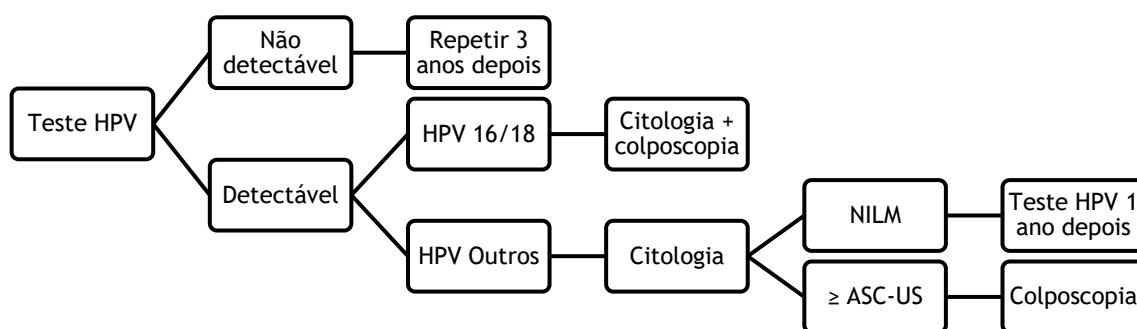


Figura 1 - Algoritmo do rastreio aplicado no CHCB

Apesar de os rastreios do CCU actualmente em vigor em Portugal incluírem mulheres com idades entre os 25 e os 64 anos (12), no presente estudo considerámos os 30 anos como a idade mínima, uma vez que apesar de a infecção ser significativamente mais elevada nas mulheres abaixo dos 30 anos, também se verifica aí uma taxa mais elevada de resolução espontânea, pelo que o teste de HPV apresenta menor especificidade nestas mulheres (6), o que poderia constituir um importante factor de enviesamento dos resultados.

Em concordância com a recomendação publicada em Diário da República a 21 de Setembro de 2017 (Despacho n.º 8254/2017)(11), que define os 60 anos como a idade máxima para o rastreio, incluímos essa idade como ponto de interesse para o nosso estudo.

Para a realização deste estudo utilizaram-se todos os casos de teste de HPV realizados a mulheres com mais de 60 anos que comparámos com todos os casos de teste de HPV de mulheres com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos.

Critérios de inclusão: Testes em mulheres com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos; Testes em mulheres com mais de 60 anos

Critérios de exclusão: Testes em mulheres com idade inferior a 30 anos; Testes não processados

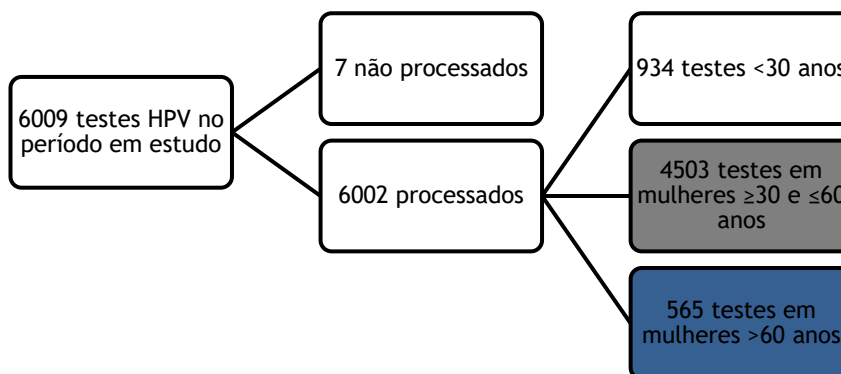


Figura 2 - Selecção dos testes a analisar - Grupo comparativo (cinza) e grupo em estudo (azul)

Para este estudo foram excluídos 7 testes não processados e 934 testes realizados em mulheres com idade inferior a 30 anos, como se pode verificar na figura 2.

Após a obtenção da autorização da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira, do Departamento de Saúde da Criança e da Mulher e da Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior (Anexo I), foram recolhidos os seguintes dados dos processos clínicos das doentes:

- Idade aquando da realização do teste de HPV
- Se o teste de HPV foi realizado por rastreio ou em avaliação pós-tratamento
- Resultado do teste de HPV (HPV 16/18, HPV Outros, HPV Múltiplos)
- Se existia algum rastreio anterior por teste de HPV e o respectivo resultado
- Resultado citológico 3 meses, 12 meses, 24 meses e 36 meses a contar da data de realização do teste de HPV
- Resultado histológico 3 meses, 12 meses, 24 meses e 36 meses a contar da data de realização do teste de HPV

3.2 Caracterização das variáveis

Idade - idade da paciente aquando da realização do teste HPV

Pós-tratamento/rastreio - consoante o teste HPV tenha sido ou não feito após tratamento a lesões no colo do útero.

Resultado do teste de HPV - avaliado em detectável e não detectável para HPV 16/18, HPV Outros (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) e Múltiplos Positivos (quando mais do que um tipo de HPV foi detectável, sendo pelo menos um desses HPV 16 ou 18).

Resultado do teste de HPV anterior - avaliado em detectável e não detectável para HPV 16/18, HPV Outros e Múltiplos Positivos.

Resultado citológico - resultado das citologias realizadas no período após teste de HPV. Foram considerados os períodos “até 3 meses”, “até 12 meses”, “até 24 meses” e “até 36 meses”. Os resultados foram classificados como: “Não” (quando a paciente continuava a ser seguida em consulta e não tinha realizado citologia), “Não aplicável” (quando a paciente não estava a ser seguida ou quando ainda não tinha decorrido o tempo em avaliação), “NILM” (quando nenhuma lesão tinha sido identificada), “LSIL” (que incluía resultados LSIL e ASC-US) ou “HSIL” (que incluía resultados HSIL, ASC-H, AGC, Adenocarcinoma e Carcinoma).

Resultado histológico - resultado das biópsias realizadas no período após teste HPV. Foram considerados os períodos “até 3 meses”, “até 12 meses”, “até 24 meses” e “até 36 meses”. Os resultados foram classificados como: “Não” (quando a paciente continuava a ser seguida em consulta e não tinha realizado biópsia), “Não aplicável” (quando a paciente não estava a ser seguida ou quando ainda não tinha decorrido o tempo em avaliação), “Ausência de displasia” (quando nenhuma lesão tinha sido detectada), “Baixo grau” (que incluía resultados CIN-1) ou “Alto grau” (que incluía resultados CIN-2, CIN-3, Adenocarcinoma e Carcinoma epidermóide).

3.3 Análise de dados

Os dados foram organizados numa base de dados e para o tratamento estatístico foi utilizado o programa SPSS - versão 23, com a ajuda da Professora Doutora Sara Nunes.

Foram aplicados alguns conceitos de estatística descritiva com o intuito de descrever e sumariar os dados. Foram determinadas as frequências absolutas (n) e relativas (%) e a média das idades dos grupos em estudo.

Por se ter verificado uma percentagem muito reduzida de testes positivos nas mulheres com mais de 60 anos de idade, não se realizou, em relação aos restantes dados recolhidos, uma análise estatística comparativa com o grupo de mulheres entre os 30 e os 60 anos e procedeu-se antes a uma análise descritiva dos dados obtidos no grupo das mulheres com mais de 60 anos.

4. Resultados

4.1 Caracterização da amostra

O grupo que se pretende estudar incluiu todos os testes realizados a mulheres com mais de 60 anos que realizaram rastreio pelo teste de HPV entre Julho de 2012 e Agosto de 2017 no CHCB, num total de 565. A média de idades das mulheres incluídas nesse grupo foi de 66,7, tendo sido a idade mínima 61 e a idade máxima 91.

O grupo comparativo incluiu todos os testes realizados a mulheres com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos que realizaram esse rastreio, num total de 4503. A média de idades nas mulheres desse grupo foi de 43,9, tendo sido a idade mínima 30 e a idade máxima 60.

4.2 Resultados do teste de HPV

Tabela 1 - Resultados do teste de HPV

	Total testes positivos	Total testes
Mulheres [30-60] anos	531	4503
%	11,8%	100%
Mulheres > 60 anos	34	565
%	6,0%	100%

Como se pode verificar na tabela 1, nas mulheres entre os 30 e os 60 anos registou-se uma taxa de teste de HPV de alto risco positivo de 11,8%, enquanto nas mulheres com mais de 60 anos esta foi de 6,0%.

Tabela 2 - Distribuição dos resultados positivos do teste de HPV

	HPV 16/18	HPV Outros	HPV Múltiplos	Total Testes positivos
Mulheres [30-60] anos	80	382	69	531
%	15,1%	71,9%	13 %	100%
Mulheres > 60 anos	3	30	1	34
%	8,8%	88,2%	2,9%	100%

Como se pode verificar na tabela 2, nas mulheres entre os 30 e os 60 anos que tiveram teste de HPV positivo, 80 testes (15,1%) detectaram HPV 16 ou 18, 382 (71,9%) HPV Outros e 69 (13%) HPV Múltiplos.

Nas mulheres com mais de 60 anos, apenas 3 testes (8,8%) detectaram HPV 16/18, 30 (88,2%) HPV Outros e só 1 (2,9%) detectou HPV Múltiplos.

Por se ter verificado uma percentagem tão reduzida de testes de rastreio positivos nas mulheres com mais de 60 anos de idade (6,0%) em oposição à observada no grupo das mulheres com idades compreendidas entre os 30 e 60 anos (11,8%), não se realizou em relação aos restantes dados recolhidos uma análise estatística comparativa, mas apenas uma análise descritiva dos resultados encontrados nas mulheres com mais de 60 anos.

4.3 Testes realizados por rastreio e avaliação pós-tratamento

Tabela 3 - Resultados dos testes de HPV com finalidade de rastreio e avaliação pós-tratamento no grupo de mulheres com mais de 60 anos

Rastreio				Pós-tratamento			
HPV 16/18	HPV Outros	Nenhum detectável	Múltiplos Positivos	HPV 16/18	HPV Outros	Nenhum detectável	Múltiplos Positivos
3	26	521	1	0	4	10	0
T = 551				T = 14			

Como se pode observar na tabela 3, dos 565 testes HPV feitos a mulheres com mais de 60 anos no período estudado, 551 testes foram realizados com a finalidade de rastreio e 14 para avaliação em pós-tratamento.

Nos testes realizados como rastreio, 3 testes detectaram HPV 16/18, 26 detectaram HPV Outros e 1 detectou Múltiplos Positivos.

4.4 Testes de HPV de rastreio por faixa etária

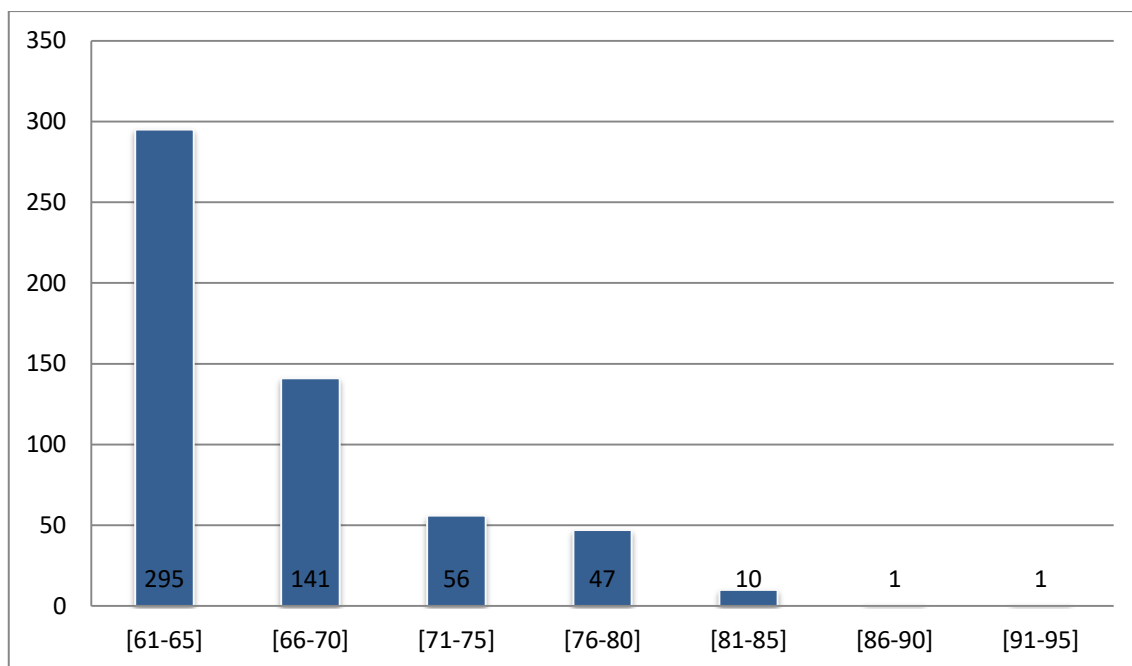


Gráfico 3 - Frequência absoluta por faixa etária dos testes de HPV realizados como rastreio no grupo de mulheres com mais de 60 anos

Como se pode observar no gráfico 1, 295 (53,5%) dos testes realizados como rastreio no grupo de mulheres com mais de 60 anos pertenceram a mulheres com idades entre os 61 e os 65 anos.

Pode também verificar-se que o recurso ao rastreio por teste de HPV diminuiu com o avançar das faixas etárias.

4.5 Resultados dos testes de HPV de rastreio positivos distribuídos por idades

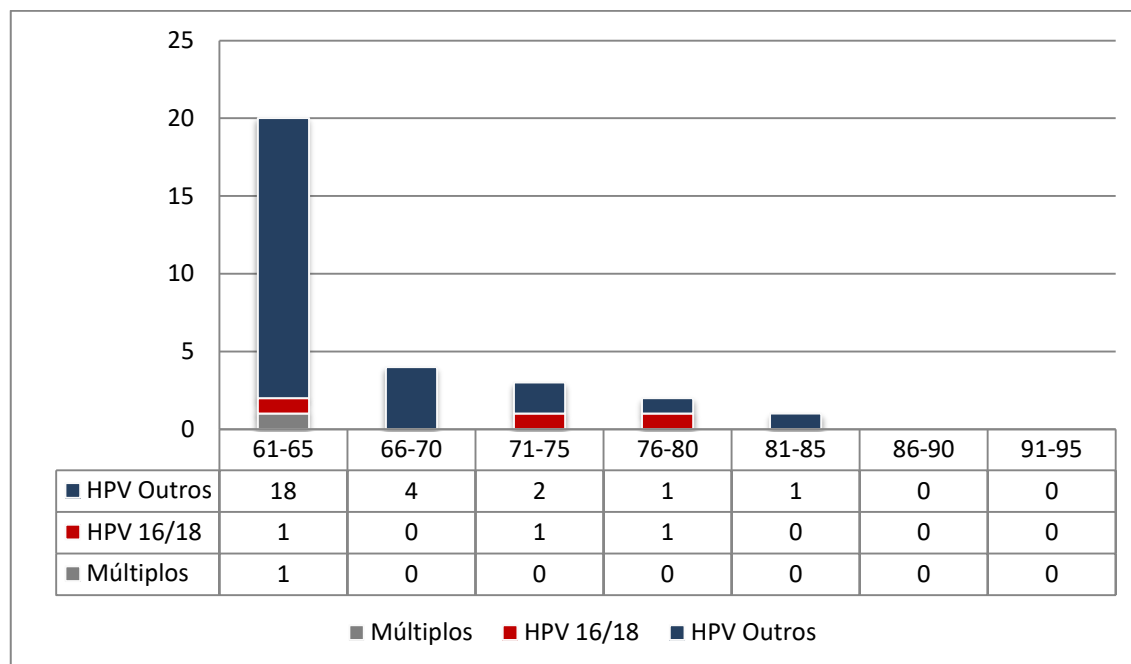


Gráfico 4 - Resultados do teste HPV por faixa etária no grupo de mulheres com mais de 60 anos

A maior parte dos resultados positivos no teste de HPV de rastreio em mulheres com mais de 60 anos verificou-se em mulheres com idade entre os 61 e os 65 anos, inclusive, como se observa no gráfico 2.

Também no gráfico 2, pode verificar-se que a percentagem de testes de HPV positivos diminuiu à medida que a faixa etária foi aumentando.

Tabela 4 - Testes de rastreio positivos para HPV Outros no grupo de mulheres com mais de 60 anos por faixa etária

	[61;65]	[66;70]	[71;75]	[76;80]	[81;85]	[86;90]	[91;95]
HPV Outros Positivo	18	4	2	1	1	0	0
Total	295	141	56	47	10	1	1
%	6,1%	2,8%	3,6%	2,1%	10%	0%	0%

Nas mulheres com mais de 60 anos, 18 dos 26 (69,2%) resultados positivos para HPV Outros em teste de rastreio foram obtidos em mulheres com idades compreendidas entre os

61 e os 65 anos, inclusive, o que, como se pode verificar na tabela 4, corresponde a 6,1% das mulheres testadas nessa faixa etária.

4.6 Testes de HPV de rastreamento e citologia anterior

Tabela 5 - Teste de HPV de rastreamento e citologia anterior

Citologia anterior	Sim	NILM	213 (38,6%)	247	44,8%
		LSIL	29 (5,3%)		
		HSIL	5 (0,9%)		
	Não	304		55,2%	
	Total	551		100%	

Na tabela 5 pode verificar-se que das 551 mulheres com mais de 60 anos rastreadas pelo teste de HPV, 55,2% não tinham realizado estudo citológico nos 3 anos que precederam a data em que realizaram o teste de HPV. Dentro das 44,8% que o tinham feito, apenas 0,9% tinham como resultado citológico HSIL.

4.7 Testes de HPV de rastreamento positivos e citologia anterior

Tabela 6 - Teste de HPV rastreamento positivo e citologia anterior

		Teste HPV positivo	%
Citologia anterior	Sim	15	50%
	Não	15	50%
	Total	30	100%

Na tabela 6 pode observar-se que 50% das mulheres com mais de 60 anos com teste de HPV de rastreamento positivo, tinham realizado estudo citológico nos 3 anos anteriores.

Tabela 7 - Resultados nas citologias anteriores distribuídos pelo resultado positivo no teste de HPV de rastreamento em mulheres com mais de 60 anos

Teste de HPV	Citologia anterior	
	HPV16	NILM
Não		2
Total		3
HPV Outros	NILM	8
	LSIL	5
	Não	13
	Total	26
HPV Múltiplos	LSIL	1
	Total	1

Das mulheres com teste de HPV positivo e citologia nos 3 anos anteriores nenhuma tinha resultado citológico sugestivo de lesão de alto grau, como é evidenciado na tabela 7.

4.8 Testes de HPV de rastreamento com resultado HPV Outros e citologia (3 meses)

Tabela 8 - Citologias nos 3 meses após rastreamento com teste HPV positivo para HPV Outros no grupo de mulheres com mais de 60 anos

Citologia (3meses)	> 60 anos	%
NILM	20	76,9
LSIL	2	7,7
HSIL	3	11,5
Não fez	1	3,8
TOTAL	26	100

Na citologia realizada até aos 3 meses pós-teste de HPV positivo para HPV Outros pelas mulheres com mais de 60 anos, 20 (76,9%) tinham NILM, 2 (7,7%) tinham LSIL, 3 (11,5%) tinham HSIL e 1 (3,8%) delas não fez a citologia, como está exposto na tabela 8.

4.9 Testes de HPV de rastreio com resultado HPV Outros e citologias de seguimento

Tabela 9 - Citologias de seguimento após rastreio com teste HPV positivo para HPV Outros no grupo em estudo

	12M		24M		36M	
NILM	0	0%	2	7,7%	2	7,7%
LSIL	1	3,8%	1	3,8%	0	0%
HSIL	0	0%	1	3,8%	0	0%
Não	15	57,7%	7	26,9%	1	3,8%
Não aplicável	10	38,5%	15	57,7%	23	88,5%
TOTAL	26					

De acordo com a tabela 9, das 26 mulheres rastreadas com resultado positivo para HPV Outros, apenas 1 (3,8%) realizou citologia de seguimento no período de 12 meses, com resultado LSIL.

No mesmo grupo, no período de 24 meses, 4 mulheres (14,8%) realizaram citologia de seguimento, 3 (11,11%) com resultado LSIL e 1 (3,7%) com resultado HSIL.

Aos 36 meses de seguimento, apenas 2 mulheres (7,41%) realizaram citologia de seguimento, com resultado LSIL.

4.10 Testes de HPV de rastreio com resultado HPV Outros e histologia (3meses)

Tabela 10 - Estudo histológico nos 3 meses após rastreio com teste HPV positivo para HPV Outros no grupo em estudo

Histologia (3M)	>60 anos	%
Sem displasia	1	3,8 %
Displasia baixo grau	1	3,8 %
Displasia alto grau	0	0 %
Não	24	92,3 %
TOTAL	26	100

Como se verifica na tabela 10, 24 (92,3%) dos 26 testes de rastreio com resultado positivo para HPV Outros não foram sucedidos por estudo histológico nos 3 meses pós-teste de HPV. Nos 2 (7,6%) casos em que tal foi feito o resultado obtido foi LSIL.

4.11 Testes de HPV de rastreio com resultado HPV Outros e histologias seguimento

Tabela 11 - Estudo histológico de seguimento após rastreio com teste HPV positivo para HPV Outros no grupo em estudo

	12M		24M		36M	
Sem displasia	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Displasia de baixo grau	0	0%	0	0%	0	0%
Displasia de alto grau	1	3,8 %	0	0%	0	0%
Não	15	57,7 %	11	42,3 %	3	11,5 %
Não aplicável	10	38,5 %	15	57,7 %	23	88,5 %
Total	26					

De acordo com a tabela 11, das 26 mulheres rastreadas com resultado positivo para HPV Outros, apenas 1 (3,8%) realizou estudo histológico de seguimento no período de 12 meses, com resultado HSIL.

No mesmo grupo, no período de 24 e de 36 meses, nenhuma mulher realizou estudo histológico de seguimento.

4.12 Mulheres com mais de 60 anos e histologia com HSIL

Tabela 12 - Resultados referentes à única mulher do grupo em estudo com resultado HSIL em histologia de seguimento

Idade	66 anos	
Teste HPV	Positivo para HPV Outros	
Teste HPV anterior	Não	
Rastreio/Pós-tratamento	Rastreio	
Citologia 3 anos anteriores	Não	
Citologias	3 Meses	HSIL
	12 Meses	Não
	24 Meses	NILM
	36 Meses	Não aplicável
Histologias	3 Meses	Não
	12 Meses	HSIL
	24 Meses	Não
	36 Meses	Não aplicável

No grupo das mulheres com mais de 60 anos, somente uma mulher rastreada e posteriormente submetida a biópsia apresentou lesão histológica de alto grau, nomeadamente na biópsia realizada até aos 12 meses pós-teste HPV.

Como se verifica na tabela 12, a participante em questão tinha 66 anos de idade e teste HPV positivo para HPV Outros. Foi seguida até aos 24 meses, tendo então repetido a citologia com resultado NILM.

4.13 Infecções múltiplas em mulheres com mais de 60 anos

Tabela 13 - Resultados referentes à única mulher do grupo em estudo com múltiplos positivos no teste HPV

Idade	62 anos	
Teste HPV	Positivo para HPV18 e HPV	
Teste HPV anterior	Não	
Rastreio/Pós-tratamento	Rastreio	
Citologia 3 anos anteriores	LSIL	
Citologias	3 Meses	NILM
	12 Meses	Não
	24 Meses	Não aplicável
	36 Meses	Não aplicável
Histologias	3 Meses	Não
	12 Meses	Não
	24 Meses	Não aplicável
	36 Meses	Não aplicável

Das mulheres com mais de 60 anos, somente uma mulher rastreada obteve resultado positivo para mais do que um tipo de HPV.

Como se observa na tabela 13, a participante em questão tinha 62 anos de idade e teste HPV positivo para HPV18 e HPV Outros. Tinha realizado citologia nos 3 anos anteriores, com resultado LSIL. Na citologia realizada nos 3 meses pós-teste HPV teve resultado NILM. Foi seguida até aos 12 meses.

5. Discussão de resultados

Apesar de o rastreio do Cancro do Colo do Útero permitir o diagnóstico e tratamento precoces, o CCU continua a ter um impacto importante na saúde da mulher, pelo que é necessário continuar a analisar formas possíveis de otimizar o rastreio organizado. A optimização passa pelo método de rastreio, intervalo do rastreio e delimitação da população alvo.

Quanto à idade mais apropriada para terminar o rastreio do CCU, parece não haver consenso.(13) Apesar de após os 60-65 anos de idade o risco de CCU parecer diminuir, temos que considerar também que com o aumento da esperança média de vida a que assistimos poderá vir a justificar-se a extensão da idade de rastreio. (13)

Tendo o rastreio do CCU em Portugal sofrido recentemente alterações, passando a ser recomendada a sua realização através do teste de HPV e apenas até aos 60 anos (11), este estudo pretendeu analisar o possível interesse no rastreio do CCU depois dos 60 anos de idade, tendo por base o rastreio oportunista efectuado no CHCB.

O teste de HPV tem demonstrado sensibilidade 60 a 70% superior à da citologia na detecção de lesões de alto grau e de carcinoma invasivo. (6) No entanto, apresenta especificidade ligeiramente inferior à da citologia (92 vs 97%). (4)

O intervalo entre a infecção pelo HPV de alto risco e a progressão para carcinoma invasivo é normalmente igual ou superior a 10 anos (2), sendo que entre 70 a 90% das infecções por HPV são assintomáticas e resolvem espontaneamente em 1 a 2 anos, (2) o que poderá explicar o facto de a maior parte dos testes de HPV com resultado positivo não se manifestar em lesões de alto grau.(6) A associação da citologia reflexa nos casos de teste de HPV positivo é uma forma viável de seleccionar os casos com indicação para colposcopia, uma vez que a citologia tem um elevado valor preditivo positivo.(4) O valor preditivo negativo próximo dos 100% do teste de HPV permite alargar o intervalo de rastreio. (4)

As infecções por HPV são mais frequentes em mulheres jovens, diminuindo depois com a idade. (14) Neste estudo, nas mulheres com mais de 60 anos registou-se uma taxa de teste de HPV de alto risco positivo de 6,0%, o que é significativamente inferior ao que foi observado nas mulheres dos 30 aos 60 anos (11,8%). Nas mulheres com mais de 60 anos, verificou-se também que a taxa de positividade ia diminuindo com a idade. *Gyllensten et al.*, num estudo coorte que incluía 2113 mulheres com idades compreendidas entre os 55 e os 76 anos, descreveram que em 6,2% dessas mulheres tinha sido detectado HPV de alto risco. (14) O mesmo estudo refere também que a percentagem de lesões cervicais associadas a infecção por HPV 16 parece diminuir substancialmente no período pós-menopausa. (14) Similarmente, no nosso estudo, de entre os testes de HPV positivos, a percentagem de testes correspondentes a infecção por HPV 16 ou 18 foi significativamente inferior nas mulheres com

mais de 60 anos, em relação ao verificado nas mulheres entre os 30 e os 60 anos (8,8% vs 15,1%), sugerindo que as mulheres mais velhas estão mais protegidas face ao HPV 16 e 18.

No grupo das mulheres com mais de 60 anos, verificou-se que 551 (97,5%) dos 565 testes tinham sido feitos como rastreio e 14 (2,5%) como pós-tratamento, o que sugere que mesmo tardiamente as mulheres continuam a ser rastreadas ao CCU. Apesar disso, há que registar que a maioria dos casos de rastreio se verificou em mulheres com idade compreendida entre os [61-65] anos (53,5%), o que está de acordo com as recomendações para realização de rastreio até aos 64 anos seguida pela maioria dos rastreios organizados que vigoram em Portugal. (12)

Nos testes feitos como rastreio, 30 dos 551 testes foram positivos, o que correspondeu a 5,4% dos testes. A positividade dos testes foi maior entre os [61-65] anos, sendo que 69,2% dos resultados positivos para HPV Outros foram obtidos em mulheres com idades compreendidas entre os 61 e os 65 anos, inclusive, o que correspondia a 6,1% das mulheres testadas nessa faixa etária. Tal facto pode levar-nos a questionar a recente diminuição da idade recomendada para rastreio dos 64 para os 60 anos de idade, em Portugal.

No entanto, apesar de, neste estudo, a faixa etária [61-65] ter maior percentagem de testes positivos, apenas 5% desses positivos correspondiam a HPV 16 ou 18 e 5% a múltiplos positivos, correspondendo os restantes 90% a positivos para HPV Outros, que estão associados a menor risco para CCU.

De salientar também que nas mulheres com mais de 60 anos, dos 26 casos positivos para o teste de HPV que realizaram citologia reflexa, 20 tinham como resultado NILM, o que sugere uma baixa agressividade da infecção por HPV de alto risco naquelas idades. De acordo com o algoritmo do rastreio seguido no CHCB (figura 1), estas mulheres não foram submetidas a colposcopia, o que justifica o escasso número de biópsias efectuadas.

É também de assinalar que, em 44,8% dos 551 testes de HPV de rastreio, havia registo de estudo citológico nos 3 anos anteriores, sendo que em apenas 0,9% dessas citologias se identificava lesão de alto grau. Tal facto poderá ser considerado indicativo da abrangência do Rastreio do CCU da Zona Centro.

Os 551 testes de HPV de rastreio em mulheres com mais de 60 anos, não permitiram o diagnóstico de nenhuma lesão histológica de HSIL, o que sugere a ineficiência do rastreio depois dos 60 anos. Não podemos, no entanto, esquecer que, dado que 44,8% destas mulheres já tinham feito rastreio do CCU anteriormente, podemos ter estudado uma população de baixo risco para o CCU.

Wang et al., num estudo coorte que incluía 569.132 mulheres, descreveram que o rastreio entre os 61-65 anos estava associado a uma diminuição do risco de desenvolver CCU até aos 80 anos, mas destacaram que esta diminuição era diferente consoante o historial de

rastreamento. (9) Mulheres que não tinham sido rastreadas entre os 50 e os 60 anos de idade ou que tinham apresentado resultados anormais no rastreamento nesse período apresentavam risco relativamente alto de desenvolver CCU após os 60 anos. (9) Uma vez que temos assistido em Portugal à expansão dos programas de rastreamento do CCU (1), muitas das mulheres com idades compreendidas entre os 61-65 anos deverão ter sido rastreadas, pelo que este achado poderá pôr em causa a relação custo-efetividade do rastreamento para além dos 60 anos. *Castañon et al.* num estudo coorte que incluía 1341 mulheres, verificaram também que o rastreamento do CCU em mulheres com idades compreendidas entre os 50-64 anos diminuía significativamente o risco destas mulheres virem a desenvolver CCU. (13) No entanto, alertam que essa protecção diminui com o passar dos anos, sendo significativamente menor 15 anos após o último rastreamento, sugerindo, assim, que o aumento da esperança média de vida que se verifica actualmente poderá justificar a expansão da idade abrangida pelos programas de rastreamento. (13)

O rastreamento praticado no CHCB é oportunista, pelo que poucas mulheres com mais de 60 anos foram seguidas posteriormente, uma vez que realizaram citologia de rastreamento antes de intervenções cirúrgicas, especialmente para correcção do prolapso genital, não se justificando rastreamento posterior.

Foi no seguimento das mulheres não submetidas a histerectomia que foi feito o diagnóstico histológico de HSIL numa doente, que foi tratada e apresentou resultado NILM na citologia feita 1 ano após o tratamento, o que nos sugere que, apesar do baixo risco que as infecções pelo HPV de alto risco parecem ter quando surgem após os 60 anos, o seguimento das mulheres com teste positivo deve ser mantido, pelo menos até que este negativize.

5.1 Limitações do estudo

O programa de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero utilizado no CHCB não é um programa organizado mas sim oportunista, baseado numa população aleatória que recorre a consultas de Ginecologia, em geral por patologia ginecológica e que também engloba mulheres grávidas. Assim, as conclusões deste estudo têm que ser extrapoladas com cautela para os programas organizados de base populacional.

Como não foram analisados os casos de testes de HPV negativos, não foi possível determinar a sensibilidade e a especificidade dos nossos resultados.

Também não foi possível fazer um estudo comparativo das variáveis demográficas e clínicas das doentes, dado o baixo número de citologias e histologias alteradas no grupo das mulheres com mais de 60 anos.

7. Conclusão

De acordo com este estudo, nas mulheres com mais de 60 anos a percentagem de testes de HPV positivos é reduzida e não se manifesta em número significativo de lesões displásicas.

O presente estudo está de acordo com a recomendação publicada em Diário da República a 21 de Setembro de 2017 (Despacho n.º 8254/2017) (11) que recomenda o Rastreio do Cancro do Colo do Útero até aos 60 anos de idade.

8. Perspectivas futuras

Apesar do impacto do rastreio nas taxas de incidência do CCU, este é ainda o quarto cancro mais comum na mulher em todo o mundo (2), pelo que devem ser feitos esforços no sentido de desenvolver um rastreio cada vez mais organizado e de qualidade.

Nesse sentido o rastreio do CCU em Portugal sofreu recentemente alterações, passando a realizar-se pelo teste de HPV com citologia reflexa nos casos positivos e tendo sido diminuído para os 60 anos o limite superior da idade recomendada para rastreio. (11)

O estudo do impacto das recentes alterações nas recomendações para o rastreio do CCU é fundamental para aprimorar cada vez mais o mesmo, sendo que os objectivos deste deverão ser continuamente avaliados e adaptados, o que se deverá manifestar com impacto positivo na saúde da população portuguesa.

O facto de o rastreio através do teste de HPV permitir diminuir a frequência do mesmo poderá ter implicações a nível da adesão da população. É importante continuar a promover o rastreio através de programas de educação para a saúde pública e apelando também à colaboração dos profissionais de saúde. A sensibilização para a manutenção de estilos de vida saudáveis é fundamental.

O teste de HPV pode ser realizado por auto-colheita, sendo que este método apresenta resultados semelhantes aos de quando é realizado por técnicos de saúde. (6) Esta possibilidade poderá representar uma maior taxa de cobertura do rastreio e apresentar, assim, novas perspectivas neste âmbito.

A vacinação contra o HPV no sexo masculino é já uma realidade em países como a Austrália e o Canadá. Estudos sobre o seu custo-efectividade serão importantes para avaliar a possível relevância que teria alargar, nesse sentido, a vacinação contra o HPV em Portugal.

Também o possível impacto da vacinação na diminuição do grupo etário a rastrear deverá ser mais estudado.

A possibilidade do desenvolvimento de vacinas com cobertura de mais tipos de HPV oncogénicos também deverá ser explorada.

9. Bibliografia

1. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. 2017; Disponível em: www.dgs.pt
2. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *World Health Organ Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89(43):465-92. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24707510>
3. Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *Bmj.* 2015;350:h2372. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.h2372>
4. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional sobre vacinas contra HPV. 2017;
5. Sawaya GF, Huchko MJ. Cervical Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2017;101(4):743-53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2017.03.006>
6. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso sobre infecção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina. 2014; Disponível em: <http://www.spginecologia.pt/uploads/Livro-de-Consenso-prova-3-FINAL.pdf>
7. Pista A, de Oliveira CF, Cunha MJ, Paixao MT, Real O. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women in Portugal. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(6):1150-8. Disponível em: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00009577-201108010-00029>
8. Skórzyńska H, Krawczyk-Suszek M, Kulik TB, Pacian A, Stefanowicz A, Skowronek A. Attitudes of women after the age of 50 towards preventive screening. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(4):624-7. Disponível em: <http://aaem.pl/abstracted.php?level=5&ICID=1232768>
9. Wang J, Andrae B, Sundström K, Ploner A, Ström P, Elfström KM, et al. Effectiveness of cervical screening after age 60 years according to screening history: Nationwide cohort study in Sweden. *PLoS Med.* 2017;14(10):1-17.
10. Lynge E, Lönnberg S, Törnberg S. Cervical cancer incidence in elderly women-biology or screening history? *Eur J Cancer.* 2017;74:82-8.
11. Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde. Despacho n.º 8254/2017 de 21 de setembro de 2017. *Diário da República, 2ª série – N.º 183.* 2017;20788-9.
12. Direção Geral da Saúde. Diagnóstico e Estadiamento do Cancro Invasivo do Colo do Útero. Norma Da Direção Geral Da Saúde. 2012; Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
13. Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical Screening at Age 50-64 Years and the Risk of Cervical Cancer at Age 65 Years and Older: Population-Based Case Control Study. *PLoS Med.* 2014;11(1).

14. Gyllensten U, Gustavsson I, Lindell M, Wilander E. Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):343-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.036>

10. Anexos



comissaodeetica@ubi.pt
Convento de Santo António
6201-001 Covilhã | Portugal

Parecer relativo ao processo n.º CE-UBI-Pj-2017-036

Na sua reunião de 12 de dezembro de 2017 a Comissão de Ética apreciou, retrospectivamente, a documentação científica submetida referente ao pedido de parecer do projeto de trabalho de tese, "**Rastreio do cancro do colo do útero com teste HPV em mulheres com mais de 60 anos**", da proponente **Sara Patrícia Leite Magalhães**, a que atribuiu o código n.º CE-UBI-Pj-2017-036.

Na sua análise não identificou matéria que ofenda os princípios éticos e morais sendo de parecer que o estudo em causa pode ser aprovado.

Covilhã e UBI, 13 de dezembro de 2017

O Presidente da Comissão de Ética



Professor Doutor José António Martinez Souto de Oliveira
Professor Catedrático