

Avaliação da adesão ao seguimento por mulheres submetidas ao tratamento para lesões intraepiteliais cervicais de alto grau (NIC2/3)

Larissa Silva dos Santos; Instituto Leônidas e Maria Deane – Fiocruz; larissilva.ls02@gmail.com;
Rosyana de Fátima Vieira de Albuquerque; Instituto Leônidas e Maria Deane – Fiocruz;
Kamila Pereira de Araújo; Instituto Leônidas e Maria Deane – Fiocruz;
Alessandra Silva e Silva; Instituto Leônidas e Maria Deane – Fiocruz;
Luana Quadros de Souza Leão; Universidade Federal do Amazonas – UFAM;
Kátia Luz Torres; Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas – FCECON;
Priscila Ferreira de Aquino; Instituto Leônidas e Maria Deane – Fiocruz;

1. Introdução

O câncer cervical ou câncer de colo do útero (CCU) é o quarto tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, sendo também a quarta causa de morte por câncer no mundo¹. Segundo as estimativas 2023-2025 do Instituto Nacional de Câncer (INCA) este tipo de câncer é o segundo mais frequente na região Norte, com risco estimado de 20,48 casos a cada 100 mil mulheres, no entanto, no Estado do Amazonas (31,71/100 mil) é o tipo de câncer mais incidente, sendo a capital Manaus com uma das maiores incidências do mundo (36,40/100mil)^{2,3}.

A principal causa do CCU é a infecção persistente pelo Papilomavírus Humano (HPV), que ocorre comumente pela via de contato sexual⁴. Os HPVs classificados como de alto risco oncogênico (HR-HPV), tais como HPV 16 e 18, estão relacionados com mais de 70% dos casos de CCU⁵. Trata-se de uma doença precedida por lesões precursoras denominadas lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL-NIC2/3), terminologia do Sistema Bethesda de 2014, que quando não detectadas e tratadas precocemente podem evoluir para câncer⁶.

Atualmente no Brasil, o principal método de rastreamento empregado é o exame de preventivo (citológico) ou exame de Papanicolaou, indicado para detectar lesões precursoras precocemente em mulheres entre 25 a 64 anos⁷. Em casos, de diagnóstico de lesões classificadas como NIC2 ou NIC3 (neoplasia intraepitelial cervical, grau 2 ou 3), geralmente é empregado o tratamento excisional, denominado de conização⁸. Após esse procedimento, essas mulheres devem ser acompanhadas a cada seis meses, durante um ou dois anos, a partir do exame preventivo, a fim de identificar uma possível doença residual ou recorrência⁷, situação que ocorre em cerca de 5% a 25% das mulheres com histórico de tratamento⁹. Além disso, esse grupo apresenta um risco cinco vezes maior de desenvolver CCU em comparação à população geral¹⁰.

A presença de margens cirúrgicas comprometidas, idade, envolvimento glandular e a persistência da infecção por HR-HPV, são considerados fatores de risco para recorrência da lesão ou até a progressão para câncer¹¹. Desta maneira, o seguimento clínico apropriado após o tratamento deve ser considerado uma abordagem relevante para a redução desse câncer no Amazonas.

No entanto observa-se que a falta de comparecimento às consultas, a baixa frequência na realização dos exames preventivos ainda são desafios significativos no seguimento clínico dessas pacientes. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo verificar a adesão de pacientes ao seguimento clínico e/ou citológico recomendado após o tratamento.

2. Material e Métodos

Este é um estudo do tipo descritivo e prospectivo, o qual está integrado à pesquisa intitulada “Caracterização molecular, proteica e metabólica de mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero ou suas lesões precursoras”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa

(CEP) da Fundação Centro de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) sob N° de parecer 5.347.828 em 29/07/2022.

Foram incluídas 39 mulheres que foram atendidas no período de maio de 2022 a dezembro de 2023 na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON), submetidas ao tratamento para lesões NIC2 ou NIC3. Antes do tratamento as pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em um local reservado, e responderam ao questionário (físico). Após o tratamento, responderam um segundo questionário em formato digital. Ambos buscavam informações sociodemográficas, clínicas e de saúde reprodutiva/sexual.

Para a detecção do HR-HPV, foram coletadas amostras de células esfoliadas cervicais das mulheres antes do tratamento com o kit de citologia em meio líquido Liqui-PREP®. O DNA viral foi extraído utilizando o kit QIAamp® DNA Viral Mini Kit (QIAGEN), seguindo instruções do fabricante, genótipos HPV 16/18 foram determinados através da PCR em tempo real (qPCR) utilizando primers específicos e genéricos. Todos os dados obtidos no estudo foram repassados e armazenados para um único banco de dados no programa Microsoft Office Excel®.

3. Resultados e Discussão

A média de idade das mulheres do estudo foi de 38 anos, como observado na tabela 1. Antes do tratamento, 68% apresentaram alterações citológicas do tipo HSIL, 8% LSIL (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau) e 28% ASC-H (células escamosas atípicas em que não se pode excluir lesão de alto grau). Essas alterações foram confirmadas na análise histopatológica, onde 51% era NIC3 e 49% NIC2. O HPV 16 foi detectado em 72% dos casos. Após a retirada da lesão, na peça cirúrgica foi demonstrado que 77% não apresentaram comprometimento de margens, com resultado de “margens cirúrgicas (ectocervical e endocervical) livres”, enquanto 18% apresentaram “margens cirúrgicas endocervical ou ectocervical comprometida”.

Tabela 1: Média de idade e características clinicopatológicas da população em estudo.

Variáveis	n=39 (100%)
Idade (anos, média)	38 [27-68]
Exame Citológico	
ASC-H	11 (28%)
LSIL	3 (8%)
HSIL	25 (64%)
Diagnóstico Histopatológico	
NIC 2	19 (49%)
NIC 3	20 (51%)
Teste Molecular para HR-HPV	
HPV 16	28 (72%)
Não detectável (HPV 16 e HPV18)	11 (28%)
Margens Cirúrgicas (endocervical/ectocervical)	
Livres	30 (77%)
Comprometidas	7 (18%)
N/D	2 (5%)

% Frequência relativa. N/D Não Disponível.

Conforme, a tabela 2, 11 (28%) pacientes não compareceram a nenhuma consulta do seguimento clínico, e a "falta de tempo" e "a distância, muito longe" foram as principais

justificativas para a não adesão. Por outro lado, 41% compareceram a uma consulta, e 31% a duas ou três consultas. Quanto realização do seguimento citológico, observou-se que até o momento, 54% o realizaram uma única vez, 39% duas vezes e apenas 7% realizaram de três a quatro exames, ou seja, um percentual bem baixo de mulheres que realizaram um acompanhamento ideal para detecção de doença residual ou recorrente. Um estudo realizado no Amazonas demonstrou uma adesão bem abaixo do ideal ao seguimento, onde 46,1% das mulheres realizaram um ou nenhum exame, com 59,1% das justificativas para a não adesão relatadas como “vergonha”, “medo” e “falta de tempo”¹².

Tabela 2: Características de seguimento clínico e citológico da população em estudo.

Variáveis	n=39 (100%)
Seguimento Clínico no FCECON	
Nenhuma	11 (28%)
1 consulta	16 (41%)
2-3 consultas	12 (31%)
Seguimento Citológico	
1 preventivo	21 (54%)
2 preventivos	15 (39%)
3-4 preventivos	3 (7%)
Achados Citológicos Após o Tratamento	
NILM	33 (85%)
Alterado*	5 (13%)
Aguardando resultado	1 (2%)

% Frequência relativa. *2 ASC-US, 2 ASC-H e 1 HSIL.

No mais, observou-se que 85% não apresentaram lesões e nem malignidade (NILM-Negativo para Lesão Intraepitelial ou Malignidade) e 5 (13%) pacientes apresentaram achados citológicos alterados: 2 com ASC-US (7 e 10 meses após tratamento), 2 com ASC-H (7 e 18 meses após o tratamento) e 1 com HSIL (8 meses após o tratamento), o que reforça a necessidade de um acompanhamento contínuo e personalizado.

Estima-se que aproximadamente 10% das mulheres que são submetidas ao tratamento podem apresentar lesões NIC2 ou NIC3 nos primeiros dois anos de acompanhamento (doença residual)¹³. Além disso, mulheres com margens cirúrgicas comprometidas associado com a presença do HR-HPV, tem um risco significativamente maior de recorrência da lesão, quando comparadas com mulheres HR-HPV positivas, porém com margens cirúrgicas livres¹⁴.

Em nosso estudo, cerca de 13% das pacientes apresentaram alterações citológicas após o tratamento, dentre elas a que apresentou “margem cirúrgica endocervical comprometida”, realizou após 6 meses o seguimento citológico, e nenhuma alteração citológica foi evidenciada, e após 8 meses foi diagnosticada com câncer cervical (IB1-carcinoma de células escamosas invasivo > 5mm).

Embora, o seguimento citológico seja principal ferramenta de rastreamento, a incorporação de testes moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do DNA-HPV, poderá auxiliar de forma mais eficaz na predição de lesões de alto grau em mulheres pós-tratamento, uma vez que mulheres com histórico de tratamento para NIC2 ou NIC3 apresentam uma maior suscetibilidade à reinfecção com HR-HPV e uma menor capacidade de eliminar a infecção (infecção latente), o que pode levar novamente ao desenvolvimento de lesões ou progressão para CCU¹⁵. Um estudo nacional, demonstrou que a presença do HPV16 após o tratamento se mostrou um fator de risco significativo para a recorrência da lesão, logo o uso de ferramentas moleculares pode ser relevantes para identificar possíveis risco de recorrência antes mesmo da manifestação clínica da doença¹⁶.

Os dados demonstrados nesse estudo reforçam a necessidade de medidas estratégicas que contribuam para a redução de novos casos de CCU, bem como na incorporação de métodos mais sensíveis, capazes de identificar casos de reinfecção e de auxiliar na estratificação de risco das mulheres após o tratamento ¹⁷.

Desse modo, a implementação do teste de DNA-HPV, atividades educativas e de conscientização sobre a importância do seguimento, bem como, a busca ativa dessas faltantes podem ser mostrar relevantes para adesão e eficácia do seguimento pós-tratamento.

Este estudo apresentou algumas limitações, uma vez que não realizamos a detecção do HPV após o tratamento, o que nos impossibilitou verificar a persistência e eliminação do HR-HPV, fundamental para estratificação de risco e compreensão da progressão da doença.

4. Conclusões

O estudo evidenciou que a adesão ao seguimento clínico e citológico após o tratamento de lesões cervicais de alto grau é limitada, com a maioria das pacientes não mantendo a periodicidade recomendada para exame citológico e consultas. Constatou-se também a ausência de estratégias sistemáticas de busca ativa das faltosas e a insuficiente conscientização das pacientes quanto à importância do seguimento pós-tratamento.

Palavras-Chave: Lesões intraepiteliais escamosas cervicais; Conização; Perda de Seguimento; Papilomavírus humano.

Agradecimentos

- PROEP/ILMD - Fiocruz Amazônia – LDMAIS;
- Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC)-CNPQ;
- Fundação Centro de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON);

Divulgação

Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

Referências

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clinicians*. maio de 2024;74(3):229–63.
2. Torres KL, Rondon HHDMF, Martins TR, Martins S, Ribeiro A, Raiol T, et al. Moving towards a strategy to accelerate cervical cancer elimination in a high-burden city—Lessons learned from the Amazon city of Manaus, Brazil. Giannella L, organizador. *PLoS ONE*. 18 de outubro de 2021;16(10):e0258539.
3. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer; 2022.
4. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. Lyon, France Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2007. 1 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).

5. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *The Journal of Pathology*. dezembro de 2014;234(4):431–5.
6. Kulkarni A, Covens A, Durand N, Ghorab Z, Gien LT, Osborne R, et al. Role of HPV in the Prediction of Persistence/Recurrence After Treatment for Cervical Precancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. outubro de 2023;45(10):102171.
7. INCA. Diretrizes brasileiras para rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer; 2016.
8. Chao A, Lin CT, Hsueh S, Chou HH, Chang TC, Chen MY, et al. Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. abril de 2004;190(4):1046–51.
9. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology*. maio de 2011;12(5):441–50.
10. Chen J yu, Wang Z ling, Wang Z yang, Yang X sheng. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine*. outubro de 2018;97(41):e12792.
11. Zeng Y, Jiang T, Zheng Y, Yang J, Wei H, Yi C, et al. Risk factors predicting residual lesion in subsequent hysterectomy following cold knife conization (CKC) for high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). *BMC Women's Health*. 30 de agosto de 2022;22(1):358.
12. Poinho M, Dias LLMS, Pinheiro LS, Gomes FNO, Rondon HHMF, De Oliveira MP, et al. The Role of cf-HPV DNA as an Innovative Biomarker for Predicting the Recurrence or Persistence of Cervical Cancer. *Viruses*. 13 de março de 2025;17(3):409.
13. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine*. agosto de 2006;24:S78–89.
14. Alder S, Megyessi D, Sundström K, Östensson E, Mints M, Belkić K, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of the risk of recurrent disease—a 16-year follow-up study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. fevereiro de 2020;222(2):172.e1-172.e12.
15. Ouh YT, Cho HW, Kim SM, Min KJ, Lee SH, Song JY, et al. Risk factors for type-specific persistence of high-risk human papillomavirus and residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after surgical treatment. *Obstet Gynecol Sci*. 15 de setembro de 2020;63(5):631–42.
16. Andrade CEMC, Scapulatempo-Neto C, Longatto-Filho A, Vieira MA, Tsunoda AT, Da Silva IDC, et al. Prognostic scores after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a proposed model and possible implications for post-operative follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand*. setembro de 2014;93(9):941–8.
17. Arroyo Mühr LS, Wang J, Hassan SS, Yilmaz E, Elfström MK, Dillner J. Nationwide registry-based trial of risk-stratified cervical screening. *Intl Journal of Cancer*. 15 de janeiro de 2025;156(2):379–88.