






Papilomavírus humano e fatores de risco para adenocarcinoma cervical no estado de Pernambuco, Brasil


Telma Maria Lubambo Costa ¹
 <https://orcid.org/0000-0002-2276-8112>


Sandra Heráclio ²
 <https://orcid.org/0000-0003-0558-6111>

Melania Maria Ramos Amorim ³
 <https://orcid.org/0000-0003-1047-2514>

Paulo Roberto Eleutério Souza ⁴
 <https://orcid.org/0000-0002-9186-9849>

Natália Lubambo ⁵
 <https://orcid.org/0000-0002-9665-9242>

Gustavo Fonseca de Albuquerque Souza ⁶
 <https://orcid.org/0000-0002-1794-701X>

Alex Sandro Rolland Souza ⁷
 <https://orcid.org/0000-0001-7039-2052>

^{1,2,3,7} Centro de Atenção à Mulher. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-902. E-mail: telmalubambo@gmail.com

⁴ Departamento de Biologia. Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

^{5,6} Universidade Católica de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

Resumo

Objetivos: determinar a incidência dos principais Papilomavirus Humano (HPV) de alto risco oncogênico (16, 18, 31 e 33) e os fatores associados ao adenocarcinoma do colo uterino.

Métodos: realizado estudo de caso-controle com 324 mulheres (69 com adenocarcinoma e 260 controles saudáveis), de 2001 a 2014. Foram colhidas informações sobre fatores de risco associados ao adenocarcinoma e realizada a detecção do HPV pelo método da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

Resultados: o adenocarcinoma foi associado à idade >40 anos (OR=2,95; IC95%=1,13 – 7,71), escolaridade <3 anos (OR=2,34; IC95%=1,02 – 5,37), presença do HPV (OR=6,75; IC95%=2,41 – 18,91), mulher no estado menopausal (OR=4,76; IC 95%=1,70 – 13,31), raça negra (OR=6,71; IC95%=2,11 – 21,32) e nunca ter feito o exame de prevenção de Papanicolau (OR=9,92; IC95%=2,41 – 40,81). Entre os tipos de HPV encontrados observou-se que HPV 18 teve forte associação (OR=99,1; IC95%=12,96 – 757,78) com o adenocarcinoma de colo uterino.

Conclusões: os fatores associados ao adenocarcinoma de colo uterino foram idade >40 anos, escolaridade <3 anos, raça negra, estado menopausal, nunca ter realizado o Papanicolau e presença do HPV.

Palavras-chave Adenocarcinoma in situ, Papillomaviridae, Biologia molecular, Fatores de risco, Neoplasias do colo do útero



Introdução

O câncer de colo uterino é o quarto tipo mais frequente no mundo, levando, em 2012, a uma mortalidade de 266 mil mulheres.¹ No Brasil, o câncer do colo do útero corresponde ao terceiro tipo de câncer feminino mais frequente e com maior mortalidade, excluindo o câncer de pele não melanoma, com uma incidência estimada de 17.1 casos por 100.000 mulheres em 2018.²

O rastreamento para diagnóstico das lesões precursoras e câncer de colo uterino é feito por meio da citologia oncótica.³ Mesmo nos países desenvolvidos, onde há uma boa cobertura, observa-se um aumento na incidência do adenocarcinoma cervical² sendo menos frequente que o carcinoma escamoso e de diagnóstico mais difícil, apresentando maior número de falsos negativos na citologia de rastreamento, além de ter pior prognóstico e resposta terapêutica insatisfatória.⁴

Nos últimos trinta anos, as neoplasias glandulares do colo uterino apresentaram aumento na incidência, representando, atualmente, 24% de todos os cânceres diagnosticados nos Estados Unidos da América a cada ano.⁵ Há referência que 27% de todos os carcinomas invasivos do colo uterino correspondem a adenocarcinomas na forma pré-invasiva e invasiva.⁶

Para o adenocarcinoma cervical observam-se como fatores associados a nuliparidade, o excesso de peso, o estrogênio exógeno,⁶ o melhor nível socioeconômico, a idade das mulheres <35 anos⁷ e o Papilomavírus Humano (HPV) tipo 16 e 18.⁸

O agente causal associado ao carcinoma escamoso e ao adenocarcinoma do colo uterino é o HPV que, além dos fatores relacionados à própria infecção, como tipo, carga viral, infecção única ou múltipla, são associados a outros fatores que influenciam na progressão ou desaparecimento da doença.⁹

Desta forma, o presente estudo foi realizado com o objetivo de determinar os fatores associados ao adenocarcinoma do colo do útero, além da frequência dos tipos de HPV, em uma região pobre da América Latina, contribuindo com informações úteis para uma apropriada prevenção e conduta para as pacientes.

Métodos

Foi realizado um estudo analítico observacional do tipo caso-controle. O estudo abrangeu dados de mulheres atendidas no Serviço de Patologia Cervical do CAM-IMIP, no período compreendido entre 2001

e 2014.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa de domínio público OpenEpi versão 2.3.1 (Atlanta, GA, USA), considerando uma frequência de tabagismo de 50% nas mulheres com adenocarcinoma e 30% nos controles saudáveis.¹⁰ Para uma proporção caso: controle de 1:4, um poder de 80% e um nível de significância de 5%, seriam necessários 64 casos e 256 controles. Prevendo perdas eventuais a amostra foi aumentada em 20%, 77 casos e 308 controles.

Como casos foram incluídas todas as mulheres com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma *in situ* e invasivo do colo do útero, identificadas no arquivo do serviço de patologia cervical, sendo excluídas as pacientes com adenocarcinoma que não constavam os blocos de parafina do material de biópsia ou de peça cirúrgica. Já os controles saudáveis foram de mulheres submetidas aos exames de rotina de prevenção do câncer do colo do útero captados dos dados do estudo de Mendonça *et al.*¹⁰, sendo excluídas as mulheres que apresentaram os exames de citologia com diagnóstico de atipias celulares e colposcopia com achados colposcópicos anormais ou sugestivos de invasão.

Para o estudo considerou-se a citologia alterada quando existia qualquer resultado fora da normalidade segundo a Sociedade Brasileira de Citologia.³ A colposcopia foi descrita como alterada quando apresentava achados colposcópicos anormais segundo a Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia e *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC).¹¹

As participantes elegíveis foram identificadas a partir dos registros do departamento de citologia e divididos em dois grupos. As variáveis independente foram coletadas por meio de prontuários antes de seu diagnóstico de adenocarcinoma. Para a genotipagem foram utilizados blocos de parafina para biópsia ou espécime cirúrgico.

As variáveis avaliadas foram adenocarcinoma *in situ* e invasivo, idade (anos), cor/raça, índice de massa corpórea (Kg/m²), analfabetismo, escolaridade, ausência de companheiro, procedência, idade da coitarca, número de parceiros, número de gestações anteriores, estado menopausal, uso de medicação contraceptiva anterior, uso de preservativos, uso de imunossupressor, doenças crônicas, infecção sexualmente transmissível, tabagismo, realização de exames de prevenção e frequência do tipo do HPV.

O genótipo do HPV foi obtido para os controles mediante pesquisa de detecção viral por material

coletado com *cytobrush*, realizando teste de DNA-HPV para seis genótipos (16, 18, 31, 33, 6 e 11), através dos *primers* específicos.¹⁰ O material para genotipagem viral foi armazenado em Tris-HCl 10mM, e o DNA de HPV foi extraído usando o kit de purificação de DNA do assistente Genomic® (Promega Corporation, Madison, WI, EUA). A qualidade da sequência de DNA alvo foi testada em cada amostra por meio do MY09/MY11.¹⁰

A realização da extração do DNA do HPV para os casos foi oriunda de três seções de 10- μ m de cortes histológicos dos blocos com material parafinado de biópsia usando o kit de extração “The QiAamp DNA FFPE Tissue kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany)”. A qualidade da sequência de DNA alvo e a ausência de inibidores foi testada em cada amostra utilizando-se os *primers* MY09/11, GP5+/6+ para amplificação do DNA viral e os *primers* PC04/GH20 para controle interno (gene da β -globin humana). Foram utilizados *primers* específicos para os tipos 16, 18, 31 e 33 do HPV.¹⁰

Os dados foram coletados por meio de um formulário desenvolvido pelo próprio pesquisador. A análise dos dados foi realizada utilizando o programa estatístico EpiInfo 7.1 (Atlanta, GA, USA). Inicialmente foram obtidas tabelas de distribuição de frequências para as variáveis categóricas e para determinação das frequências dos genótipos de HPV.

Para a determinação da associação da variável dependente, adenocarcinoma do colo uterino, com as variáveis independentes ou preditoras, foram utilizados os testes de associação qui-quadrado e exato de Fisher, quando pertinente.

Para determinação da força de associação entre variáveis dependentes e independentes foi calculado *Odds Ratio* (OR), como estimativa do risco relativo, e seu intervalo de confiança a 95% (IC95%). Em todas as etapas da análise foi adotado um nível de significância de 5% e todos os valores de *p* foram bicaudados. Em seguida foi realizada análise multivariada através de regressão logística múltipla *step-wise* hierarquizada.¹² Foi, então, constituída uma tabela com as variáveis finais que persistiram associadas ao adenocarcinoma.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos do IMIP (CAAE 10815112.9.0000.5201). Todas as mulheres foram convidadas para o estudo e somente foram incluídas caso concordassem voluntariamente em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados

Foram selecionadas 77 mulheres no setor de anatomia patológica do IMIP com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma endocervical, sendo excluídas do estudo 13 pacientes, por ausência dos blocos com material para histopatológico, ficando um total de 64 casos. Dessas mulheres, uma (1,6%) apresentava adenocarcinoma *in situ* e 63 (98,4%), adenocarcinoma invasivo. A distribuição do estágio (I, II, III e IV) de mulheres com adenocarcinoma invasivo foi de 19 (30,1%), 17 (27,1%), 19 (30,1%) e 8 (12,7%) mulheres, respectivamente. Para os controles foram selecionadas 304 mulheres do estudo de Mendonça *et al.*¹⁰, excluídas 44 pacientes por apresentarem alguma alteração nos exames de citologia e/ou colposcopia, totalizando 260 controles.

Na Tabela 1 foi realizada uma análise bivariada em relação aos fatores biológicos e sociodemográficos, observou-se que das mulheres com o diagnóstico de adenocarcinoma, houve uma maior frequência de mulheres com idade maior ou igual a 40 anos (OR=3,74; IC95%=1,94-7,22; *p*<0,0001), da cor negra (OR=3,19; IC95%=1,32-7,74; *p*=0,02) e com escolaridade menor ou igual a 3 anos completos de estudos (OR=5,37; IC95%=2,84-10,16; *p*<0,0001) quando comparada as mulheres saudáveis. Observou-se ainda que, nas mulheres com adenocarcinoma, houve uma proteção nas que eram procedentes do Recife e da região metropolitana (67,2 *versus* 83,8; OR=0,39; IC95%=0,21-0,73; *p*=0,002), em comparação aos controles saudáveis.

Dos fatores reprodutivos, hábitos de vida e estado imunológico estudados foram variáveis significativamente associadas com os adenocarcinoma do colo de útero: o número de parceiros menor ou igual a dois (71,2% *vs* 56,5%; OR=1,92; IC95%=1,02-3,61; *p*=0,04); o número de gestações anteriores maiores que cinco (30% *vs* 10,8%; OR=3,55; IC95%=1,80-6,99; *p*=0,0001); o uso de anticoncepcional oral anterior (39,7% *vs* 73%; OR=0,24; IC95%=0,13-0,44; *p*<0,0001). Outros fatores associados incluem o estado menopausal (29,8% *vs* 7,3%; OR=5,39; IC95%=2,58-11,24; *p*=0,0001); a presença de doenças crônicas (65,1% *vs* 36,7%; OR=3,22; IC95%=1,81-5,72; *p*<0,0001); e as mulheres que nunca fizeram exames de prevenção anterior (29,3% *vs* 2,3%; OR=17,5; IC95%=6,54-47,12; *p*<0,0001) (Tabela 1).

Após a análise multivariada, os fatores que

Tabela 1

Fatores associados ao adenocarcinoma cervical.

| Variáveis | Adenocarcinoma | | | | OR | IC95% | P |
|--|----------------|-------|-----|------|------|------------|----------|
| | Sim | | Não | | | | |
| | n | % | n | % | | | |
| Primeira relação sexual | | | | | | | 0,62* |
| < 20 anos | 40 | 71,4 | 177 | 68,1 | 1,17 | 0,62-2,21 | |
| > 20 anos | 16 | 28,6 | 83 | 31,9 | | | |
| Número de parceiros | | | | | | | 0,04* |
| < 2 | 40 | 71,2 | 147 | 56,5 | 1,92 | 1,02-3,61 | |
| > 2 | 16 | 28,6 | 113 | 43,5 | | | |
| Gestações anteriores | | | | | | | <0,001* |
| >5 | 18 | 30,0 | 28 | 10,8 | 3,55 | 1,80-6,99 | |
| <5 | 42 | 70,0 | 232 | 89,2 | | | |
| Uso prévio de contraceptivos hormonais | | | | | | | <0,001* |
| Sim | 23 | 39,7 | 189 | 73,0 | 0,24 | 0,13-0,44 | |
| Não | 35 | 60,3 | 70 | 27,0 | | | |
| Menopausa | | | | | | | <0,001* |
| Sim | 17 | 29,8 | 19 | 7,3 | 5,39 | 2,58-11,24 | |
| Não | 40 | 70,2 | 241 | 92,7 | | | |
| Uso do preservativo | | | | | | | 0,16** |
| Sim | 1 | 1,8 | 20 | 7,7 | 0,21 | 0,03-1,63 | |
| Não | 56 | 98,2 | 240 | 92,3 | | | |
| Drogas imunossupressoras | | | | | | | 0,7** |
| Sim | 0 | 0,0 | 5 | 1,9 | - | - | |
| Não | 60 | 100,0 | 255 | 98,1 | | | |
| Doenças crônicas | | | | | | | <0,001* |
| Sim | 41 | 65,1 | 95 | 36,7 | 3,22 | 1,81-5,72 | |
| Não | 22 | 34,9 | 164 | 63,3 | | | |
| IST | | | | | | | 0,11* |
| Sim | 6 | 9,8 | 47 | 18,4 | 0,48 | 0,19-1,19 | |
| Não | 55 | 90,2 | 209 | 81,6 | | | |
| Fumante atual | | | | | | | 0,27* |
| Sim | 3 | 5,1 | 25 | 9,6 | 0,50 | 0,15-1,73 | |
| Não | 56 | 94,9 | 235 | 90,4 | | | |
| Fumante antigo | | | | | | | 0,97* |
| Sim | 13 | 22,0 | 52 | 22,2 | 0,99 | 0,49-1,97 | |
| Não | 46 | 78,0 | 182 | 77,8 | | | |
| Fuma | | | | | | | 0,24* |
| Sim | 13 | 22,0 | 77 | 29,7 | 0,67 | 0,34-1,31 | |
| Não | 46 | 78,0 | 182 | 70,3 | | | |
| Rastreio de câncer | | | | | | | <0,001** |
| Sim | 17 | 29,3 | 6 | 2,3 | 17,5 | 6,54-47,12 | |
| Não | 41 | 70,7 | 254 | 97,7 | | | |
| HPV | | | | | | | <0,001* |
| Sim | 56 | 87,5 | 146 | 56,2 | 5,47 | 2,50-11,93 | |
| Não | 8 | 12,5 | 114 | 43,8 | | | |
| Idade ≥40 anos | | | | | | | <0,001* |
| Sim | 51 | 79,7 | 133 | 51,2 | 3,74 | 1,94-7,22 | |
| Não | 13 | 20,3 | 127 | 48,8 | | | |

continua

*Teste Qui-quadrado, **Teste exato de Fisher, IST= infecção sexualmente transmissível, OR= Odds Ratio, IC95%= 95% intervalo de confiança, HPV= papilomavirus humano, IMC= índice de massa corporea.

Tabela 1

conclusão

Fatores associados ao adenocarcinoma cervical.

| Variáveis | Adenocarcinoma | | | | OR | IC95% | p |
|--|----------------|------|-----|------|------|------------|---------|
| | Sim | | Não | | | | |
| | n | % | n | % | | | |
| Raça negra | | | | | | | |
| Sim | 9 | 16,4 | 15 | 5,8 | 3,19 | 1,32-7,74 | 0,02** |
| Não | 46 | 83,6 | 245 | 94,2 | | | |
| IMC ≥25,0 kg/m ² | | | | | | | |
| Sim | 25 | 64,1 | 138 | 56,8 | 1,34 | 0,67-2,74 | 0,39* |
| Não | 14 | 35,9 | 105 | 43,2 | | | |
| Analphabeto | | | | | | | |
| Sim | 9 | 17,6 | 11 | 4,2 | 4,85 | 1,89-12,41 | 0,004** |
| Não | 42 | 82,4 | 249 | 95,8 | | | |
| Escolaridade ≤3 anos | | | | | | | |
| Sim | 27 | 52,9 | 45 | 17,3 | 5,37 | 2,84-10,16 | <0,001* |
| Não | 24 | 47,1 | 215 | 82,7 | | | |
| Nenhum parceiro atual | | | | | | | |
| Sim | 26 | 44,1 | 77 | 29,6 | 1,87 | 1,05-3,34 | 0,03* |
| Não | 33 | 55,9 | 183 | 70,4 | | | |
| Reside em Recife ou região metropolitana | | | | | | | |
| Sim | 43 | 67,2 | 218 | 83,8 | 0,39 | 0,21-0,73 | 0,002* |
| Não | 21 | 32,8 | 42 | 16,2 | | | |

*Teste Qui-quadrado, **Teste exato de Fisher, IST= infecção sexualmente transmissível, OR= Odds Ratio, IC95%= 95% intervalo de confiança, HPV= papilomavírus humano, IMC= índice de massa corpórea.

Tabela 2

Análise multivariada dos fatores associados ao adenocarcinoma cervical.

| Variáveis | Adenocarcinoma | | | | |
|--|----------------|-------------|------|------------|--------|
| | Coefficiente | Erro padrão | OR | IC95% | p |
| Idade ≥40 anos | 1,08 | 0,49 | 2,95 | 1,13-7,71 | 0,03 |
| Escolaridade ≤3 anos | 0,85 | 0,42 | 2,34 | 1,02-5,37 | 0,04 |
| HPV | 1,91 | 0,52 | 6,75 | 2,41-18,91 | <0,001 |
| Menopausa | 1,56 | 0,52 | 4,76 | 1,70-13,31 | 0,003 |
| Raça negra | 1,90 | 0,59 | 6,71 | 2,11-21,32 | 0,001 |
| Nunca ter sido submetida ao rastreamento | 2,29 | 0,72 | 9,92 | 2,41-40,81 | 0,001 |
| Constante | -4,80 | 0,62 | - | - | <0,001 |

*Teste Qui-quadrado, OR= Odds Ratio, IC95%= 95% intervalo de confiança, HPV= papilomavírus humano.

Tabela 3

Tipos de HPV associados com mulheres com adenocarcinoma cervical.

| Variáveis | Mulheres com adenocarcinoma | | Mulheres saudáveis | | OR | IC95% | p |
|----------------------------------|-----------------------------|------|--------------------|------|-------|--------------|----------|
| | n=64 | % | n=219 | % | | | |
| 16 | 34 | 53,1 | 90 | 41,1 | 1,62 | 0,93-2,84 | 0,09* |
| 18 | 20 | 31,3 | 1 | 0,5 | 99,1 | 12,96-757,78 | <0,001** |
| 31 | 33 | 51,6 | 40 | 18,3 | 4,76 | 2,62-8,66 | <0,001* |
| 33 | 27 | 42,2 | 7 | 3,2 | 22,10 | 8,97-54,45 | <0,001* |
| 16 apenas | 13 | 20,3 | 58 | 26,5 | 0,71 | 0,36-1,39 | 0,32* |
| 31 apenas | 7 | 10,9 | 14 | 6,4 | 1,80 | 0,69-4,67 | 0,17** |
| 33 apenas | 4 | 6,3 | 0 | 0,0 | - | - | 0,004** |
| 16, 18 associados | 3 | 4,7 | 0 | 0,0 | - | - | 0,01** |
| 16, 18 associados a outros tipos | 14 | 21,9 | 0 | 0,0 | - | - | <0,001** |
| 16, 31 associados | 1 | 1,6 | 25 | 11,4 | 0,12 | 0,02-0,93 | 0,04** |
| 16, 31 associados a outros tipos | 16 | 25,0 | 25 | 11,4 | 2,59 | 1,28-5,22 | 0,007* |
| 16, 33 associados | 0 | 0,0 | 7 | 3,2 | - | - | 0,32** |
| 16, 33 associados a outros tipos | 14 | 21,9 | 7 | 3,2 | 8,48 | 3,25-22,11 | <0,001** |
| 18, 31 associados | 2 | 3,1 | 1 | 0,5 | 7,03 | 0,63-78,85 | 0,13** |
| 18, 31 associados a outros tipos | 14 | 21,9 | 1 | 0,5 | 61,04 | 7,84-475,07 | <0,001** |
| 18,33 associados | 1 | 1,6 | 0 | 0,0 | - | - | 0,46** |
| 18, 33 associados a outros tipos | 12 | 18,8 | 0 | 0,0 | - | - | <0,001** |
| 31, 33 associados | 5 | 7,8 | 0 | 0,0 | - | - | 0,001** |
| 31, 33 associados a outros tipos | 20 | 31,3 | 0 | 0,0 | - | - | <0,001** |
| 16, 18, 31 associados | 9 | 14,1 | 0 | 0,0 | - | - | <0,001** |
| 16, 18, 33 associados | 8 | 12,5 | 0 | 0,0 | - | - | <0,001** |
| 16, 31, 33 associados | 12 | 18,8 | 0 | 0,0 | - | - | <0,001** |
| 18, 31, 33 associados | 9 | 14,1 | 0 | 0,0 | - | - | <0,001** |
| 16, 18, 31, 33 associados | 6 | 9,4 | 0 | 0,0 | - | - | <0,001** |

*Teste Qui-quadrado, **Teste exato de Fisher, OR= Odds Ratio, IC95%= 95% intervalo de confiança, HPV= papilomavirus humano.

permaneceram associados ao adenocarcinoma do colo uterino foram idade maior ou igual a 40 anos (OR=2,95; IC95%=1,13–7,71; $p=0,03$), escolaridade menor ou igual a 3 anos completos de estudo (OR=2,34; IC95%=1,02–5,37; $p=0,04$), presença de HPV (OR=6,75; IC95%=2,41–18,91; $p=0,0003$). O estado menopausal (OR=4,76; IC95%=1,70–13,31; $p=0,003$), cor negra (OR=6,71; IC95%=2,11–21,32; $p=0,001$) e nunca ter feito o exame de Papanicolaou (OR=9,92; IC95%=2,41–40,81; $p=0,001$) também permaneceram significativamente associados ao adenocarcinoma (Tabela 2).

Para o estudo das associações dos tipos de HPV com o adenocarcinoma de colo uterino, avaliamos os tipos 16, 18, 31 e 33 de duas formas: isolados, sem nenhum outro tipo de HPV na mesma paciente, ou associados a um ou mais tipos de HPV. Desta forma, observamos que o HPV 18 apresentou uma forte expressão de associação ao adenocarcinoma de colo uterino (OR=99,1; IC95%=12,96–757,78), apenas quando associado a um ou mais tipos de HPV. Ressalta-se que o HPV 18 isolado não foi observado em nossa amostra. Por outro lado, a presença de HPV 16, isolado (OR=0,71; IC95%=0,36–1,39 e $p=0,32$) ou em conjunto com um ou mais tipos de HPV (OR=1,62; IC95%=0,93–2,84 e $p=0,09$), não demonstrou associação com o adenocarcinoma. Quanto ao HPV 33, notou-se uma expressão de associação significativa, tanto quando isolado ($p=0,004$), como associado a um ou mais tipos de HPV (OR=22,1; IC95%=8,97–54,45) (Tabela 3).

Discussão

No presente estudo, observamos que a idade maior ou igual a 40 anos, a escolaridade menor ou igual a 3 anos completos de estudo, a presença de HPV, principalmente o HPV do tipo 18 associado a outros tipos, a menopausa, raça negra e nunca ter sido submetida ao exame de Papanicolaou, foram fatores fortemente associados ao adenocarcinoma de colo uterino.

Estudos relatam que a idade do aparecimento do adenocarcinoma do colo uterino vem diminuindo nos últimos anos.^{1,5-7} No presente estudo identificamos uma idade maior ou igual a 40 anos e a presença do estado menopausal como fatores associados ao adenocarcinoma, o que não corrobora os trabalhos que evidenciam associação com idades mais precoces.¹³ Essa diferença com a tendência mundial pode ter ocorrido aqui no Brasil devido ao diagnóstico do adenocarcinoma ter sido tardio e pelo fato de que, em nossa região, há uma dificuldade de acesso aos serviços de saúde, podendo ter

contribuído com essa associação.¹⁰

Além disso, como a maioria dos diagnósticos das nossas pacientes foram já na fase invasiva, especula-se que poderia ter sido encontrada uma faixa etária menor caso predominassem as fases mais precoces da doença. Estudos epidemiológicos realizados entre 1986 e 2005, mostraram um aumento na incidência de adenocarcinoma cervical em mulheres com até 35 anos¹³ e aumento nas mulheres entre 20 e 34 anos.¹³ Enquanto isso, em 2007 um estudo em Porto Alegre, Brasil, observou que a idade média das pacientes com adenocarcinoma correspondia a 53,2,¹⁴ assemelhando-se com o nosso estudo, no qual a média etária foi de 52,4 anos.

A associação entre escolaridade menor que três anos, a raça negra e nunca ter realizado exames de Papanicolaou relaciona-se intimamente ao baixo nível socioeconômico da nossa população. Esse achado difere do descrito por alguns autores que relatam existir um aumento na incidência do adenocarcinoma de colo uterino em populações com nível socioeconômico mais elevado.^{8,15} É importante destacar que, enquanto a maioria dos estudos sobre adenocarcinoma foram realizados nos países desenvolvidos,¹⁶ este foi realizado em uma região pobre (região nordeste) de um país em desenvolvimento, o Brasil. O baixo nível socioeconômico associa-se com problemas para buscar e ter acesso aos serviços de saúde, implicando na não realização dos exames periódicos de Papanicolaou.

A ausência da realização dos exames de Papanicolaou foi fator importante para presença da neoplasia, com chance aproximada de 10 vezes para as portadoras de adenocarcinoma de não terem realizado qualquer exame preventivo. Esse resultado demonstra a necessidade de um programa de rastreamento mais eficaz, com melhor cobertura, semelhante aos países desenvolvidos.¹ A falta do acesso ao serviço de saúde, provavelmente, contribuiu para a não realização dos exames, pois as mulheres doentes eram, em menor frequência, do Recife ou região metropolitana, capital do estado de Pernambuco, já que as capitais apresentam uma melhor cobertura que as regiões do interior.

A obesidade e o uso de contraceptivos são descritos como fatores associados ao adenocarcinoma, porém não foram encontradas essas associações. Essa falta de associação pode ter ocorrido em virtude do perfil da população pernambucana ser de sobrepeso,¹⁷ bem como em nosso estudo ter sido avaliado o excesso de peso e não a obesidade. Em relação ao contraceptivo, o tempo do uso não foi analisado, e a maioria dos estudos relacionam esse tempo com a presença da doença, havendo resul-

tados controversos.^{16,18}

As infecções sexualmente transmissíveis e o uso de imunossuppressores não apresentaram associação significativa com o adenocarcinoma, o que pode ser atribuído à ausência de informação em alguns prontuários, pois já são conhecidos como fatores de risco associados.¹⁹ Da mesma forma, o uso de preservativo protege as pacientes contra o adenocarcinoma,²⁰ porém em nosso estudo não foi observada essa associação. Como a coleta de dados dos casos foi retrospectiva, o preenchimento desses dados, nem sempre foi uniforme, ocorrendo lacunas de informação. Em relação ao tabagismo não encontramos associação significativa, o que corrobora a maioria dos estudos.^{15,21}

A presença de HPV nos casos foi de 87,5%. Na literatura, refere-se presença de HPV 16 e 18 em até 90% dos adenocarcinomas “*in situ*”¹⁹ e em 92% nos invasivos.²⁰ Entre os tipos de HPV mais encontrados observamos que o HPV 18 está intimamente relacionado ao adenocarcinoma, porém sempre associado a algum outro tipo, ou mais de um tipo diferentes. Não houve achado de HPV 18 isolado entre os casos e os controles. O HPV 33 sem associações com outros tipos, e alguns tipos de associações foram encontradas apenas nos casos, não sendo observados resultados semelhantes na literatura pesquisada.

Estudos sugerem que é importante existir associação de diferentes tipos de HPV para a ocorrência de adenocarcinoma.^{21,22} Observamos que foi bem maior a chance de adenocarcinoma quando os HPV 18 e 31 estão associados a outros tipos. Na literatura encontramos estudos evidenciando que os HPV 16 e 18 juntos são responsáveis por 70% dos casos de câncer do colo uterino em todo o mundo.²³

Em um estudo realizado no Brasil os tipos mais frequentes encontrados em mulheres com adenocarcinoma foram os HPV 16 (77,6%), 18 (12,3%), 31 (8,8%), 33 (7,1%) e 35 (5,9%), diferindo das nossas mulheres.²² No entanto, nesse estudo apenas 28 casos eram de adenocarcinoma. Outros dados da literatura referem como os tipos mais comuns em adenocarcinoma são os HPV 16 (41,6%), 18 (38,7%), 45 (7,0%), 31 (2,2%) e 33 (2,1%), o que não ocorreu no nosso.²³

O estudo apresentou algumas limitações metodológicas. Por ser um estudo retrospectivo,

houve algumas dificuldades na pesquisa com perda de algumas informações, além da ausência de 13 casos, em que não foram encontrados os blocos com material para a genotipagem. Outra limitação foi decorrente do uso de diferentes métodos de tipagem do HPV para os casos e controles. Todavia, destacamos que em ambos os grupos foi realizada a amplificação do gene da beta-globina, que garante a presença de DNA na amostra, apesar das dificuldades descritas na literatura. Em amostras parafinadas dos casos, todas foram beta-globina positivas.²⁴

Concluimos que ainda são necessários novos estudos associando os tipos de HPV em mulheres com adenocarcinoma do colo uterino, bem como sua variação em cada região, exatamente no momento do diagnóstico, fazendo parte da rotina dos hospitais. Esses estudos devem contribuir para aumentar o conhecimento sobre o comportamento dos HPV no adenocarcinoma cervical. Da mesma forma, é importante continuar analisando os fatores associados em novos estudos epidemiológicos, destacando que pela menor frequência do adenocarcinoma os estudos do tipo caso-controle, como o nosso, são o desenho de estudo mais factível para determinar esses fatores.

Acreditamos que com a vacinação dos tipos 6, 11, 16 e 18, em um modelo de cobertura de 100%, teoricamente, esse cenário pode mudar, uma vez que o HPV 18 está intimamente ligado ao adenocarcinoma, porém geralmente acompanhado de outros tipos, como em nosso estudo foram detectados os HPV 16, 31 e 33. No futuro podem ocorrer mudanças, tanto dos tipos virais, como de variantes desses tipos e até as campanhas de vacinação podem vir a precisar de uma reorganização mais regionalizada.

Contribuições dos autores

Souza ASR e a Amorim MMR - realizaram as análises estatísticas e manuseio de dados. Souza PRE - contribuiu para as discussões metodológicas. Costa TML e Souza ASR - elaboraram a primeira versão do artigo. Souza ASR, Amorim MMR, Costa TML, Souza PRE, Heráclio S, Souza GFA e Lubambo N - revisaram o artigo em várias ocasiões. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

Referências

- IARC (International Agency for Research on Cancer). WHO (World Health Organization). Global Cancer Observatory 2012. [cited 2015 Mar 15]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). Controle do câncer do colo do útero - Conceito e magnitude. Rio de Janeiro: INCA, 2019. [acesso em 26 Mar 2019]. Disponível em: www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/conceito-e-magnitude
- INCA (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. 2ed. Rio de Janeiro: INCA, 2016. p.114.
- Hou J, Goldberg GL, Qualls CR, Kuo DYS, Forman A, Smith HO. Risk factors for poor prognosis in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix (IA1 and IA2): a pooled analysis. *Gynecol Oncol.* 2011; 121 (1):135–42.
- Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The Rising Incidence of adenocarcinoma Relative to Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix in the United States - a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000; 78 (2): 97–105.
- Lacey JV, Swanson CA, Brinton LA, Altekruse SF, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, McGowan L, Mortel R, Schwartz PE, Kurman RJ, Hildesheim A. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer.* 2003; 98 (4): 814–21.
- Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *CMAJ.* 2001; 164 (8): 1151–2.
- Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, Clavero O, Klaustermeier J, Jenkins D, Quint WG, Xavier Bosch F, Alemany L, de Sanjosé S, RIS HPV TT study group. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol.* 2014; 27 (12): 1559–67.
- Eifel P, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1995; 59 (1): 38–44.
- Mendonça VG, Guimarães MJB, de Lima Filho JL, de Mendonça CG, Martins DBG, Crovella S, Alencar LCA. Human papillomavirus cervical infection: viral genotyping and risk factors for high-grade squamous intraepithelial lesion and cervix cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010; 32 (10): 476–85.
- Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (1): 166–72.
- Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997; 26 (1): 224–7.
- Schwartz SM, Weiss NS. Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States. *Am J Epidemiol.* 1986; 124 (6): 1045–7.
- Cambuzzi E, Zettler CG PC. Endocervical adenocarcinoma in Porto Alegre and metropolitan region: morphology and prevalence. *Rev AMRIGS.* 2005; 49 (4): 27–33.
- Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, Carreon JD, Lacey J V, Zaino R, Kurman RJ, Hildesheim A. Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center US-based study. *Gynecol Oncol.* 2006; 103 (2): 541–6.
- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah K V, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S, International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359 (9312): 1085–92.
- Pinho CP, Diniz AS, Arruda IK, Batista Filho M, Coelho PC, Sequeira LA, Lira PI. Prevalence of abdominal obesity and associated factors among individuals 25 to 59 years of age in Pernambuco State, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2013; 29 (2): 313–24.
- Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM, Shera K, McKnight B, Carter JJ, Wipf GC, Critchlow CW, McDougall JK, Porter P, Galloway DA. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10 (3): 171–7.
- Altekruse SF, Lacey J V, Brinton LA, Gravitt PE, Silverberg SG, Barnes WA Jr, Greenberg MD, Hadjimichael OC, McGowan L, Mortel R, Schwartz PE, Hildesheim A. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188 (3): 657–63.
- Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX, International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98 (5): 303–15.
- Ault KA, Jaura EA, Kjaer SK, Iversen O-E, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Garland SM, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Majewski S, Muñoz N, Sings HL, Harkins K, Rutkowski MA, Haupt RM, Garner EI, FUTURE I and II Study Group. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Int J Cancer.* 2011; 128 (6): 1344–53.
- Oliveira CM, Fregnani JHTG, Carvalho JP, Longatto-Filho A, Levi JE. Human papillomavirus genotypes distribution in 175 invasive cervical cancer cases from Brazil. *BMC Cancer.* 2013; 13 (357): 1-8.

23. Pimenta JM, Galindo C, Jenkins D, Taylor SM. Estimate of the global burden of cervical adenocarcinoma and potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination. *BMC Cancer*. 2013; 13 (553): 1-12.
24. Simonato LE, Garcia JF, Nunes CM MG. Evaluation of two methods of DNA extraction from paraffin-embedded material for PCR amplification. *J Bras Patol Med Lab*. 2007; 43 (2): 121-7.

Recebido em 15 de Janeiro de 2019

Versão final apresentada em 15 de Abril de 2019

Aprovado em 19 de Junho de 2019