

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA – UNIFOR-MG

CURSO DE BIOMEDICINA

RENATA COELHO DE CASTRO

**CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: UMA REVISÃO SOBRE O TESTE DE
PAPANICOLAOU E VACINAS COMO MEIOS PARA A PREVENÇÃO**

FORMIGA - MG

2017

RENATA COELHO DE CASTRO

CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: UMA REVISÃO SOBRE O TESTE DE
PAPANICOLAOU E VACINAS COMO MEIOS PARA A PREVENÇÃO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Biomedicina do UNIFOR-MG, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Fernando Sérgio Barbosa

FORMIGA – MG

2017

Renata Coelho de Castro

CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: UMA REVISÃO SOBRE O TESTE DE
PAPANICOLAOU E VACINAS COMO MEIOS PARA A PREVENÇÃO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso
de Biomedicina do UNIFOR-MG, como requisito
parcial para a obtenção do título de bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Dr. Fernando Sérgio Barbosa

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Sérgio Barbosa

Orientador

Profa. Dra. Daniela Rodrigues de Faria Barbosa

UNIFOR-MG

Profa. Ana Dalva Costa

UNIFOR-MG

Formiga, 7 de novembro de 2017.

Dedico este trabalho ao Marcos, Maria Luiza e Fernanda, meus exemplos de vida, sem os quais seria impossível alcançar meu objetivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me permitido chegar até aqui, após inúmeras escolhas. Agradeço a minha mãe, meu maior exemplo de vida e profissional, por nunca ter desistido de mim e ter acreditado no meu potencial, mesmo nos momentos mais difíceis.

Agradeço ao meu pai Marcos (*in memoriam*), por ter me permitido vivenciar inúmeras experiências, sem nunca me desamparar. Sempre com muito amor e zelo, cuidou de mim e me proporcionou tudo de melhor.

Agradeço a minha irmã Fernanda, minha melhor amiga, que sempre torceu pela minha vitória e me ofereceu apoio e consolo nos momentos que precisei.

Agradeço ao meu orientador Dr. Fernando Sérgio Barbosa, que me apoiou na escolha do tema e contribuiu com seus ensinamentos para a concretização desse trabalho.

Agradeço a minha coordenadora e professora Dra. Daniela Rodrigues de Faria Barbosa, por me acolher, me incentivar, me ajudar a superar todos os obstáculos e a finalizar esta etapa. Muito obrigada pela companhia, pelos ensinamentos, por ter cuidado de mim!

Agradeço a todos que de alguma forma, me incentivaram a buscar meus objetivos e se alegrar, nesse momento, com a minha vitória.

RESUMO

O câncer de colo do útero é a principal causa de morte em mulheres que vivem em países em desenvolvimento e segundo estimativas mundiais no ano de 2012, foi o quarto tipo de câncer mais frequente no sexo feminino. A realização do exame de Papanicolaou permite detectar as lesões precocemente e favorece o início do tratamento ou impede a progressão para o câncer, aumentando as chances de cura. Outro meio de prevenção é a imunização contra o Papilomavírus humano (HPV), um importante fator de risco para o aparecimento da doença. O objetivo desse estudo é buscar informações sobre o câncer de colo uterino, enfatizando a importância da citologia oncótica para o diagnóstico prévio, através da execução do método de Papanicolaou paralelamente à indicação da vacinação como forma de prevenção. O estudo foi realizado por meio de revisão bibliográfica, observando as publicações disponíveis nas bases Pubmed, Scielo, livros didáticos, em revistas científicas, artigos e sites no período de fevereiro/2017 a setembro/2017. Apesar da vacina profilática contra o HPV apresentar alto índice de proteção contra a infecção persistente e impedir o aparecimento de lesões cervicais, além de ser segura, bem tolerada e altamente imunogênica, é importante ressaltar que todos os estudos esclarecem que a vacinação não substitui o rastreamento de rotina para o câncer cervical. Destaca-se, portanto, a importância da citologia cervical para uma triagem precoce do câncer de colo de útero e sua associação a programas de vacinação contra o HPV, com o intuito de diminuir a mortalidade e aumentar a qualidade de vida da população-alvo.

Palavras-chave: Câncer de colo de útero. Teste de papanicolaou. Vacinas.

ABSTRACT

Cervical cancer is the leading cause death in women living in developing countries and according to world estimates in the year 2012, was the fourth most common cancer in women. Performing the Pap smear allows you to detect the lesions early and favors the initiation of treatment or prevents the progression to cancer, increasing the chances of cure. Another means of prevention is immunization against human papillomavirus (HPV), an important risk factor for the onset of the disease. The purpose of this study is to search for information about cervical cancer, emphasizing the importance of oncotic cytology for the previous diagnosis, through the execution of the Papanicolaou method in parallel with the indication of vaccination as a form of prevention. The study was carried out through a bibliographic review, observing the publications available in PubMed, Scielo, textbooks, scientific journals, articles and websites from February / 2017 to September / 2017. Although the prophylactic vaccine against HPV has a high index of protection against persistent infection and prevents the appearance of cervical lesions, in addition to being safe, well tolerated and highly immunogenic, it is important to note that all studies clarify that vaccination does not replace tracking for cervical cancer. Therefore, the importance of cervical cytology for early screening for cervical cancer and its association with HPV vaccination programs is emphasized, with the aim of reducing mortality and increasing the quality of life of the target population.

Key words: Cervical cancer. Papanicolaou test. Vaccines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema representando o colo do útero.....	16
Figura 2 - Esquema representando o colo do útero desde a fase normal e evolução de lesões até o desenvolvimento do câncer.....	17
Figura 3 - Coloração de células através do exame Papanicolaou.....	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Nomenclatura citopatológica e histopatológica utilizada desde o início do uso do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais e suas equivalências.....	20
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN	-	Ácido desoxirribonucleico
AIDS	-	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AIS	-	Adenocarcinoma in Situ
ASC	-	Atipia de Células Escamosas
CCU	-	Câncer de Colo de Útero
CIS	-	Carcinoma in Situ
FDA	-	Food and Drug Administration
DNA	-	Ácido Desoxirribonucleico
HIV	-	Vírus da Imunodeficiência Humana
hrHPV	-	Papilomavírus Humano de Alto Risco
HPV	-	Papilomavírus Humano
HSIL	-	Lesão Intraepitelial de Alto Grau
INCA	-	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
JEC	-	Junção Escamocolunar
LIEAG	-	Lesão Intraepitelial de Alto Grau
LIEBG	-	Lesão Intraepitelial de Baixo Grau
LSIL	-	Lesão Intraepitelial de Baixo Grau
NIC	-	Neoplasia Intraepitelial Cervical
PCR	-	Reação em Cadeia da Polimerase
SUS	-	Sistema Único de Saúde
TNM	-	Tumor, Linfonodos e Metástases
VLP	-	Virus-like particles

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVO GERAL	14
2.1	Objetivos específicos	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1	Útero	15
3.2	Colo do útero	15
3.3	Câncer de colo de útero	16
3.4	Fatores de risco	17
3.5	Papilomavírus humano (HPV)	18
3.6	Nomenclatura citológica brasileira	18
3.7	Deteção do câncer de colo de útero	20
3.8	Características da citologia oncótica	21
3.9	Citologia oncótica cérvico-vaginal ou Papanicolau	22
3.10	Vacinas como forma de prevenção	26
4	METODOLOGIA	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero é uma doença rara entre mulheres com idade inferior a 30 anos e sua incidência aumenta progressivamente até ter seu maior índice entre 40 a 50 anos. A mortalidade aumenta, de modo progressivo, a partir da quarta e quinta década de vida, com expressivas diferenças regionais no país (NASCIMENTO et al., 2015). Esta doença é a principal causa de morte por câncer entre mulheres que vivem em países em desenvolvimento, e trata-se de uma doença relacionada ao baixo nível socioeconômico da população (THULER, 2008).

Conforme estimativas mundiais no ano de 2012, o câncer cervical foi o quarto tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, tendo por volta de 527 mil novos casos, sendo responsável pelo óbito de, aproximadamente, 265 mil mulheres, configurando-se em um importante problema de saúde pública (CAMPOS; CASTRO; CAVALIERI, 2017).

No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), ocorreram no ano de 2012, 518.510 casos de câncer, sendo que 50,26% do gênero feminino. No que diz respeito aos casos de câncer do colo do útero, foram 17.540 casos, com um risco estimado de 17,49 casos a cada 100 mil mulheres (THULER; BERGMANN; CASADO, 2012). Já em 2014, foram estimados 15.590 novos casos (NASCIMENTO et al., 2015).

O câncer do colo do útero tem desenvolvimento lento e silencioso na sua fase inicial, sendo precedido por doença pré-invasiva (neoplasia intraepitelial cervical). Apresenta como principal fator de risco a infecção persistente por tipos oncogênicos do Papilomavírus humano (HPV). Entretanto, mesmo sendo uma condição necessária, a infecção pelo HPV não representa uma causa suficiente para o surgimento desse câncer. Outros fatores interferem na progressão desse tumor, entre eles, a idade e o tabagismo. Nas mulheres abaixo de 30 anos, a maioria das infecções por HPV regride espontaneamente; entretanto, nas que apresentam idade mais avançada, essa infecção pode se tornar persistente. Nos fumantes, o risco é aumentado quando seu início se dá precocemente, além de ser proporcional à dependência química, ou seja, o número de cigarros fumados por dia (THULER; BERGMANN; CASADO, 2012, p. 352).

Nascimento et al. (2015) relata que a realização do exame de Papanicolau, também conhecido como exame citopatológico do colo do útero, exame colpocitopatológico ou oncocitológico, tem sido reconhecida mundialmente como uma estratégia segura e eficiente para a detecção precoce do Câncer de Colo de Útero (CCU) na população feminina. A detecção das lesões por meio do exame de Papanicolau, associada ao tratamento em seus estádios iniciais, tem possibilitado a redução de até 90,0% nas taxas de incidência de câncer cervical invasor, quando o rastreamento apresenta boa cobertura e é realizado dentro dos padrões de qualidade.

Para Thuler, Bergmann e Casado (2012) o câncer do colo do útero é o tumor que apresenta maior probabilidade de prevenção. Os autores relataram que no ano de 2011, o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro realizou cerca de 12 milhões de exames citopatológicos. Entretanto, apesar da possibilidade de prevenção, observa-se ainda que, em cerca de 50% dos casos, a doença é diagnosticada em estádios avançados, tornando o seu tratamento mais agressivo e diminuindo, portanto, as possibilidades de cura.

Como consequência, o país tem registrado elevadas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, com a manutenção de índices praticamente inalterados ao longo das últimas três décadas. Isto pode ser percebido através das taxas de mortalidade mundiais por câncer do colo do útero, que, de acordo com o INCA, passaram de 4,99/100.000 mulheres em 1979 para 4,78/100.000 mulheres em 2009. Preocupado com esse cenário, o Ministério da Saúde lançou um plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis, para o período 2011-2022, no qual o controle dessa neoplasia é uma de suas prioridades. Entretanto, seu adequado controle requer a utilização de recursos diagnósticos, terapêuticos e de informação cada vez mais complexos (THULER; BERGMANN; CASADO; 2012).

A citologia oncótica é um método de rastreamento do câncer de colo uterino, pois o diagnóstico precoce garante sucesso do tratamento, reduzindo os casos de mortalidade por esse câncer. Foi adotada como metodologia para rastreamento em diversos países ainda na década de 1950, na busca por alterações cervicais em mulheres sexualmente ativas (MÜLLER; MAZIERO, 2010). Destaca-se por sua importância na prevenção e diagnóstico do câncer de colo uterino, como um exame simples e barato, que tem a capacidade de detectar lesões pré-neoplásicas do colo do útero, possibilitando ao clínico intervir no desenvolvimento do carcinoma invasor (LINS et al., 2014).

Apesar de ser um exame simples e barato, a citologia oncótica está longe de ser um teste de rastreio perfeito por ocorrer variações inter observadores significativas na interpretação da citologia, contribuindo para variações nas taxas de sensibilidade e especificidade (MITELLDORF, 2016).

É sabido que o Papilomavírus humano (HPV) é um vírus de transmissão sexual, com elevada prevalência em ambos os sexos. É mais comum entre indivíduos jovens e sexualmente ativos e estima-se que 75 a 80% da população poderá se infectar durante sua vida, sendo que metade dos novos casos acontece nos três primeiros anos de atividade sexual (NADAL; MANZIONE, 2010).

Diante desse quadro, são propostas duas formas de prevenção ao câncer do colo do útero: através do rastreamento das lesões precursoras, ou pela imunização contra o HPV, para evitá-las (NASCIMENTO et al., 2015).

Ressalta-se a relevância do presente estudo devido a necessidade de maiores esclarecimentos sobre o tema câncer de colo de útero e meios de prevenção. Dessa forma, o estudo teve por objetivo fazer uma revisão bibliográfica para melhor interpretação do câncer de colo uterino, enfatizando a importância da citologia oncótica para o diagnóstico prévio, através da execução do método de Papanicolau paralelamente à indicação da vacinação como forma de prevenção.

Os tópicos abordados nessa pesquisa incluem uma breve explanação sobre útero, colo do útero e o câncer de colo de útero, os fatores de risco, o papiloma vírus humano (HPV), detecção do câncer de colo de útero, características da citologia oncótica e a vacina como prevenção do câncer de colo de útero.

2 OBJETIVO GERAL

Atualizar os conhecimentos sobre o câncer de colo de útero.

2.1 Objetivos específicos

- a) Verificar a eficácia do diagnóstico de papanicolaou para o rastreamento do câncer de colo de útero;
- b) Averiguar a eficácia da vacina como meio para prevenção para o câncer de colo de útero.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Útero

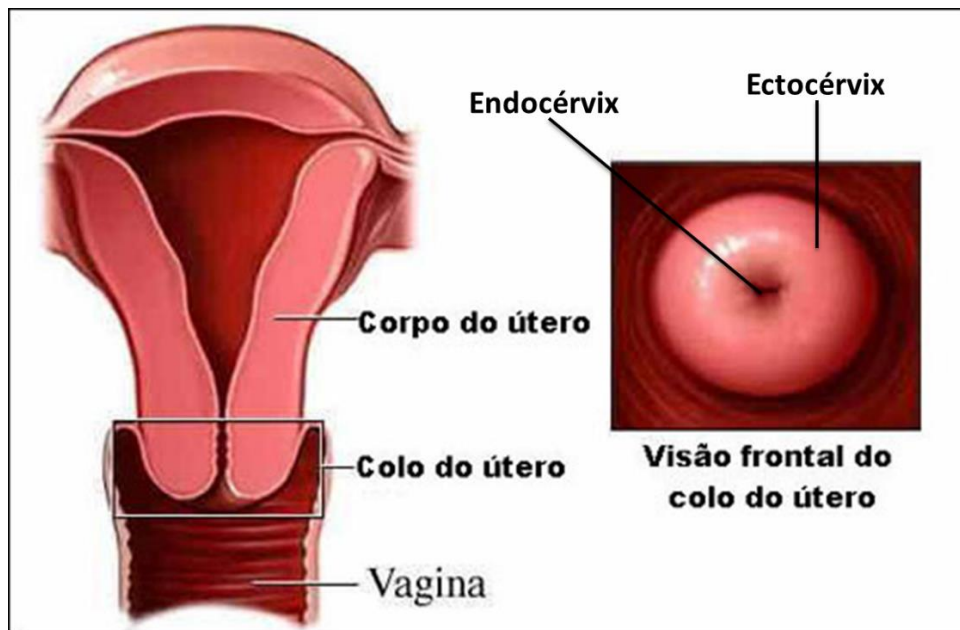
O útero é um órgão muscular do sistema reprodutor feminino, em formato de pera. Tem aproximadamente 7,5 cm de comprimento e 5 cm de largura em sua parte superior; suas paredes têm aproximadamente 1,25 cm de espessura. Apresenta duas partes: a cérvix, que se projeta para dentro da vagina, e uma parte superior maior, o fundo ou corpo. A parte interna triangular do corpo do útero estreita-se até um pequeno canal na cérvix, o qual apresenta constrições em cada extremidade, referidas como óstio externo e óstio interno. (SMELTZER et al., 2011).

3.2 Colo do útero

O colo do útero é uma estrutura fibromuscular que dá continuidade ao corpo uterino e se estende do orifício interno cervical até a inserção do anel vaginal, que constitui os fundos de sacos vaginais (GAMBONI; MIZIARA, 2013). É o último órgão interno da porção vaginal. O canal cervical mede aproximadamente 2,5 cm de extensão. De forma cilíndrica, com protusão na cavidade vaginal, afina-se um pouco na extremidade livre que se torna levemente cônica (CARVALHO, 2009).

Apresenta dois tipos de epitélio: a ectocérvix ou porção mais externa do colo é revestida por epitélio escamoso e a endocérvix ou porção interna é constituída por uma camada única de epitélio colunar ou glandular (FIG. 1). Essas duas porções se unem em um ponto do orifício externo conhecido como junção escamocolunar (JEC). É neste ponto que termina o epitélio escamoso e começa o epitélio glandular. Essa junção é a área apontada como a mais vulnerável de todas ao câncer ginecológico uterino, principalmente o carcinoma escamoso (CARVALHO, 2009).

Figura 1 – Esquema representando o colo do útero



FONTE: http://www.korui.com.br/sp_faq/como-chechar-altura-do-colo-do-utero/

3.3 Câncer de colo de útero

A história natural do câncer de colo de útero geralmente apresenta um longo período de lesões precursoras, assintomáticas, curáveis na quase totalidade dos casos quando tratadas adequadamente, conhecidas como Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) II/III, ou lesões de alto grau, e Adenocarcinoma in situ (AIS). Já a NIC I representa a expressão citomorfológica de uma infecção transitória produzida pelo HPV e têm alta probabilidade de regredir, de tal forma que atualmente não é considerada como lesão precursora do câncer de colo de útero (INCA, 2016).

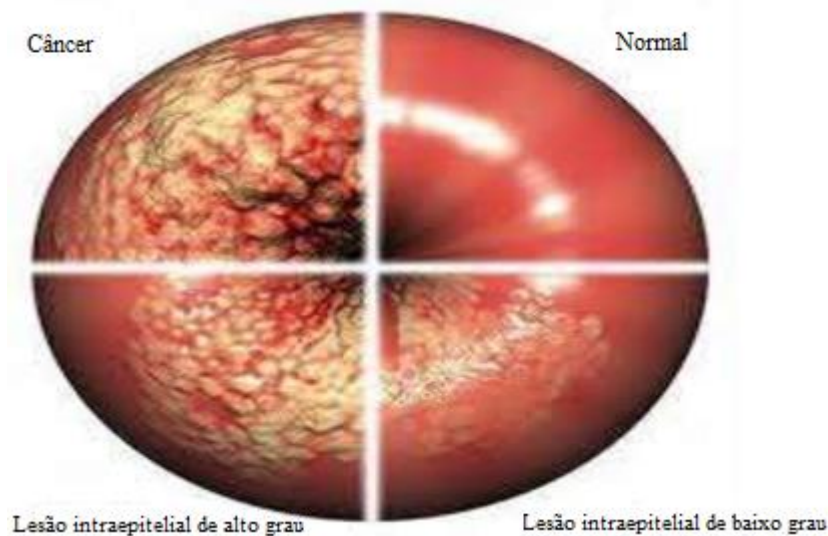
De acordo com Smeltzer et al. (2011) o câncer de colo de útero inicial raramente produz sintomas. Quando ocorrem sintomas como secreção, sangramento irregular ou sangramento após a relação sexual a doença pode estar em estado avançado. A secreção vaginal no câncer de colo uterino avançado aumenta de forma gradual e torna-se aquosa e escurecida. Devido à necrose e infecção do tumor, seu odor é fétido. Pode ocorrer um sangramento leve e irregular, entre os períodos de metrorragia ou após a menopausa, ou pode acontecer depois de uma pressão ou trauma brando como, por exemplo, a relação sexual. À medida que a doença vai progredindo, esse sangramento pode continuar e aumentar.

Segundo Nadal e Manzione (2006), a história natural da doença mostrou que a citologia cervical sem displasia e a NIC 1, ou leve, têm comportamento similar, sendo que a maioria

mostra regressão. No entanto, a persistência da infecção pelo HPV pode provocar o desenvolvimento de NIC 3, a lesão precursora do câncer. Estima-se que o tempo de infecção até o aparecimento de NIC 3 pode variar de um a 10 anos.

A FIG. 2 mostra no sentido horário o colo do útero normal, uma lesão intraepitelial de baixo grau, lesão intraepitelial de alto grau e por último, o tecido canceroso.

Figura 2 – Esquema representando o colo do útero desde a fase normal e evolução de lesões até o desenvolvimento do câncer



Fonte: <https://pt.slideshare.net/FrankFerreira2/cncer-do-colo-do-tero-52777695>

3.4 Fatores de risco

A infecção pelo HPV, por si só, não é condição suficiente para desenvolver o câncer cervical, pois pode ocorrer sua eliminação espontânea, sem causar lesões e sintomas. Entretanto, a persistência da infecção está intimamente relacionada a um maior risco de lesões no trato genital inferior, incluindo o câncer. Outros fatores que podem atuar na carcinogênese cervical são: iniciação sexual precoce, multiplicidade de parceiros sexuais, paridade, predisposição genética, status imunológico, baixa ingestão de vitaminas, tabagismo, uso de contraceptivos orais, nível socioeconômico e coinfeções por *Chlamydia trachomatis* e HIV (ZARDO et al., 2014).

Além desses fatores, o INCA (2016) acrescenta que a idade também pode influenciar nesse processo, pois a maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, enquanto que acima dessa idade é mais comum a infecção persistente.

E se além de persistente, o subtipo viral for oncogênico, caracteriza-se como um grave fator de risco.

3.5 Papilomavírus humano (HPV)

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA, transmitido através de relação sexual, que possui elevada prevalência em ambos os sexos (NADAL; MANZIONE, 2006). Além de carcinoma cervical, a infecção pelo HPV também está associada aos carcinomas anais, de orofaringe, do pênis, vagina e da vulva (NADAL; MANZIONE, 2010).

Mais de 100 genótipos de HPV já foram descobertos, sendo que 40 deles podem infectar a região anogenital. Os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 são considerados de alto risco, devido a sua associação com as NICs e até mesmo o câncer cervical. Existem outros tipos que são considerados de baixo risco ou não oncogênicos, como o 6, 11, 42, 43, 44, que normalmente provocam condilomas anogenitais. Dentre todos estes tipos de HPV citados, a maioria das doenças são causadas por 4 tipos: o HPV 6 e o 11 são responsáveis pelas lesões de baixo grau e 90% das verrugas anogenitais e os tipos 16 e 18 provocam 70% das NIC de alto grau e o câncer invasivo (NADAL; MANZIONE, 2006).

De acordo com o INCA (2016), estima-se que somente cerca de 5% das pessoas infectadas pelo HPV desenvolverá alguma forma de manifestação, que se apresenta de forma clínica ou subclínica. As lesões clínicas apresentam verrugas, que são tecnicamente denominadas condilomas acuminados e popularmente chamadas "crista de galo", "figueira" ou "cavalo de crista". Têm aspecto de couve-flor e tamanho variável. Nas mulheres podem aparecer no colo do útero, vagina, vulva, região pubiana, perineal, perianal e ânus. Em homens podem surgir no pênis (normalmente na glândula), bolsa escrotal, região pubiana, perianal e ânus. Essas lesões também podem aparecer na boca e na garganta em ambos os sexos.

3.6 Nomenclatura citológica brasileira

Segundo o INCA (2016), Papanicolaou criou uma nomenclatura para os diagnósticos citopatológicos, que procurava expressar se as células observadas eram normais ou não, atribuindo-lhes uma classificação. Assim, atribuía-se as classes I, II, III, IV e V, em que a classe I indicava ausência de células atípicas ou anormais; a II, citologia atípica, mas sem evidência de malignidade; a III, citologia sugestiva, mas não conclusiva, de malignidade; a IV, citologia fortemente sugestiva de malignidade; e a V, citologia conclusiva de malignidade. Gamboni e

Miziara (2013) destacam que este tipo de laudo foi questionado, pois não havia consenso quanto aos critérios a serem seguidos para determinar a categoria do esfregaço e não havia correlação com os achados histopatológicos.

Seguiram-se outras classificações como a de James W. Reagan (1953), que definia as displasias como anormalidades celulares intermediárias e que a maioria dessas lesões regredia ou permanecia inalterada por muitos anos, mesmo não sendo tratadas. Reagan e Patten subdividiram as displasias em leve, moderada e acentuada. Nas décadas de 1960 e 1970, estudos provaram que displasia acentuada e carcinoma in situ (CIS) eram muito próximos, e uma nova classificação foi proposta por Ralph Richart (Classificação de Richart) utilizando o termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC) (INCA, 2016).

Segundo Gamboni e Miziara (2013), o conceito de neoplasia intraepitelial cervical correlaciona o desenvolvimento do câncer como um contínuo lesional, no qual as lesões precursoras são classificadas em NIC 1, 2 e 3. Estes graus se comparam com as displasias e com o CIS, sendo a NIC 3 correspondente às lesões de displasia severa e CIS. O autor relata que esta terminologia é clinicamente útil, entretanto apresenta pouca reprodutibilidade inter observador.

Devido a muitos conflitos referentes a diagnósticos citopatológicos que diferiam dos achados histológicos, desencadeou-se, em 1988, a primeira de uma série de conferências de consenso em Bethesda, Maryland (EUA), para desenvolver uma nova nomenclatura descritiva dos achados da citologia ginecológica, surgindo então a Nomenclatura de Bethesda. Essa nova nomenclatura sugere que a doença intraepitelial cervical não é um processo contínuo, mas sim um sistema de duas doenças descontínuas, criando o conceito de lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) e lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL). A lesão de baixo grau é de menos provável progressão para carcinoma invasivo, diferentemente das lesões intraepiteliais de alto grau. Estas são predominantemente causadas por tipos de HPV oncogênicos, tendo comportamento de lesão precursora do carcinoma invasivo. A Nomenclatura de Bethesda foi submetida a revisões em 1991, 2001 e 2014 (INCA, 2016).

Para Gamboni e Miziara (2013) as contribuições mais importantes do Sistema Bethesda são: a categorização geral do esfregaço, a dupla classificação das lesões escamosas cervicais e a inclusão da qualidade dos esfregaços nos laudos citológicos. Quanto às categorias, o esfregaço pode ser considerado negativo para lesão intraepitelial ou malignidade, pode apresentar anomalias nas células epiteliais ou outros. A classificação das lesões intraepiteliais em dois tipos, baixo grau (LIEBG) ou alto grau (LIEAG) melhora a variabilidade entre observadores e a reprodutibilidade da análise feita pelo mesmo observador. A inclusão da qualidade do

esfregaço no laudo citológico é um importante fator de controle de qualidade, pois a maior causa de erro em citologia cervical deriva de defeitos de amostragem.

No Brasil, após a atualização do Sistema de Bethesda, em 2001, o INCA e a Sociedade Brasileira de Citopatologia promoveram o Seminário para Discussão da Nomenclatura Brasileira de Laudos de Exames Citopatológicos – CITO 2001 e, durante o XVII Congresso Brasileiro de Citopatologia, ocorrido em 2002, na cidade de Foz do Iguaçu, no Paraná, a nova proposta foi oficializada. Essa nomenclatura guarda semelhanças com a Nomenclatura de Bethesda e continua em vigência até o presente momento (INCA, 2016).

O quadro a seguir expõe a nomenclatura citopatológica e histopatológica utilizada desde o início do uso do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais e suas equivalências. Nele, a nomenclatura para os exames histopatológicos utilizada é a da Organização Mundial da Saúde (OMS) (INCA, 2016).

Quadro 1 - Nomenclatura citopatológica e histopatológica utilizada desde o início do uso do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais e suas equivalências

Classificação citológica de Papanicolaou (1941)	Classificação histológica da OMS (1952)	Classificação histológica de Richart (1967)	Sistema Bethesda (2001)	Classificação Citológica Brasileira (2006)
Classe I	-	-	-	-
Classe II	-	-	Alterações benignas	Alterações benignas
-	-	-	Atipias de significado indeterminado	Atipias de significado indeterminado
Classe III	Displasia leve	NIC I	LSIL	LSIL
	Displasia moderada e acentuada	NIC II e NICIII	HSIL	HSIL
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)	HSIL AIS
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Fonte: INCA, 2016.

3.7 Detecção do câncer de colo de útero

Segundo Nascimento et al. (2015), o exame de Papanicolau, também conhecido como exame citopatológico do colo do útero, exame colpocitopatológico ou oncocitológico, tem sido

reconhecido mundialmente como uma ferramenta eficiente e segura para a detecção precoce do CCU na população feminina. Quando associado ao tratamento em seus estágios iniciais, tem resultado em redução de até 90,0% nas taxas de incidência de câncer cervical invasor, quando o rastreamento apresenta boa cobertura e é realizado dentro dos padrões de qualidade.

De acordo com o INCA (2016) é recomendado o rastreamento do CCU a partir dos 25 anos de idade para as mulheres sexualmente ativas. Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual, e se ambos os resultados forem negativos, o próximo exame pode ser realizado num intervalo de três anos. A recomendação atual preconiza a continuidade dos exames até os 64 anos de idade, devendo ser interrompidos quando há pelo menos dois exames negativos nos últimos cinco anos.

Segundo Smeltzer et al. (2011), nos estágios muito iniciais, o esfregaço de Papanicolaou com resultado anormal detecta microscopicamente o câncer invasivo do colo do útero. Nos estágios mais tardios, o exame pélvico pode revelar um grande crescimento avermelhado ou uma lesão ulcerativa profunda, que provoca manchas de sangue ou secreção sanguinolenta. Os resultados de biópsia podem identificar a displasia grave. As infecções por HPV são usualmente implicadas nestas condições.

Quando há diagnóstico de câncer invasivo do colo do útero, o estadiamento clínico estima a extensão da doença, o que permite o planejamento do tratamento e seu prognóstico. O sistema de tumor, linfonodos e metástases (TNM) é o sistema de estadiamento mais amplamente utilizado. A classificação TNM também é utilizada para descrever os estágios do câncer. Nesse sistema, T refere-se à extensão do tumor primário, N (nodo) ao comprometimento dos linfonodos e M às metástases ou disseminação da doença. Os sinais e os sintomas são avaliados, e são efetuados radiografias, exames laboratoriais e exames especiais, como biópsia por punção e colposcopia. Dependendo do estágio do câncer, outros exames e procedimentos podem ser realizados para estabelecer a extensão da doença e o tratamento apropriado. (SMELTZER et al., 2011).

3.8 Características da citologia oncótica

A citologia oncótica é uma análise microscópica das características celulares, geralmente utilizada na detecção de lesões tumorais. Um dos exemplos mais comuns de aplicação dessa metodologia é o exame preventivo de colo de útero, popularmente conhecido como Papanicolaou, e tecnicamente denominado de Colpocitologia oncótica (colpos de origem grega, o qual significa colo uterino). Sua importância reside na prevenção e diagnóstico do câncer de colo uterino, como um exame simples e barato, que tem a capacidade de detectar lesões pré-neoplásicas do colo do útero, possibilitando ao clínico intervir no desenvolvimento

do carcinoma invasor. Todavia, vale ressaltar que a citologia oncótica também é utilizada para rastreamento de outros tipos de cânceres que não o uterino (LINS et al., 2014).

3.9 Citologia oncótica cérvico-vaginal ou Papanicolaou

O desenvolvimento da citologia como importante método diagnóstico atual se deve aos estudos de Dr. George Nicolas Papanicolaou, que primeiro relatou em 1928 que as células malignas do colo do útero podem ser identificadas em esfregaços vaginais. Seu trabalho, em colaboração com o ginecologista Herbet Traut, forneceu uma descrição detalhada da citologia do trato genital feminino e foi a base da descoberta de câncer em pacientes assintomáticas, publicado muitos anos depois. Embora inicialmente suas observações tenham sido recebidas com ceticismo por patologistas e clínicos, muitos confirmaram suas descobertas posteriormente, e os esfregaços cervicais foram adotados como um teste de triagem de rotina para lesões pré-invasivas do colo do útero, desde então conhecido como "Papanicolaou" ou "Teste de Papanicolaou" (MITTELDORF, 2016).

O exame de Papanicolaou é um teste realizado para detectar alterações nas células do colo uterino. Esse exame é a principal estratégia para detectar lesões precocemente, antes que a mulher apresente alguma sintomatologia clínica (INCA, 2016). O objetivo principal do exame é detectar o câncer de colo de útero em estágio precoce ou anormalidades nas células que podem estar associadas ao desenvolvimento deste tipo de tumor. Ele também pode encontrar condições não cancerígenas, como infecções viróticas no colo do útero, tais como verrugas genitais causadas pelo HPV (papilomavírus humano) e herpes, infecções vaginais causadas por fungos, como a candidíase ou por protozoários, como o *Trichomonas vaginalis* (LINS et al., 2014).

O exame é fácil de ser realizado, podendo ser feito em postos ou unidades básicas de saúde da rede pública, que apresentem profissionais capacitados. Para a coleta do material, é introduzido um instrumento denominado espéculo na vagina da mulher, e o médico faz a inspeção visual do interior da vagina e do colo do útero; a seguir, o profissional provoca uma pequena escamação da superfície externa e interna do colo do útero com uma espátula de madeira e uma escovinha; as células colhidas são então colocadas numa lâmina para análise em laboratório especializado em citopatologia (INCA, 2011).

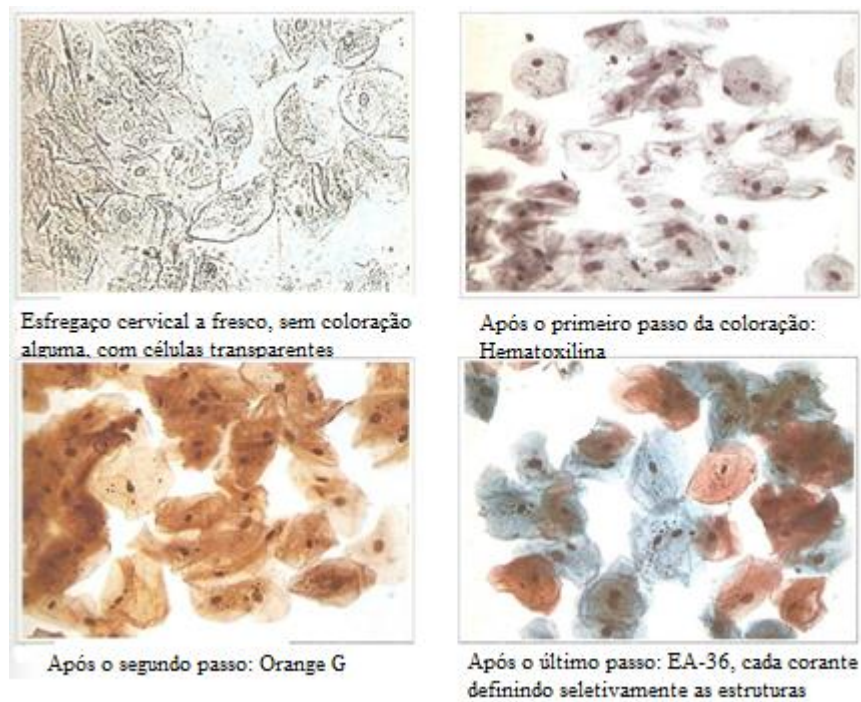
O método de Papanicolaou utiliza uma série de corantes que tem como objetivo a evidenciação de variações na morfologia e nos graus de maturidade e atividade metabólica celular. Esse método se baseia no uso de um corante básico (apresenta afinidade pelo núcleo, tal como a hematoxilina), um corante ácido (apresenta afinidade com o citoplasma de células

queratinizadas, tal como Orange G) e um corante policromático (gera tonalidades diferentes no citoplasma celular, tal como o EA-65). Essa metodologia apresenta cinco fases: hidratação, coloração nuclear, desidratação, coloração citoplasmática, desidratação, clarificação e selagem (CAPUTO; MOTA; GITIRANA, 2010).

Carvalho (2009) explica o passo-a-passo da coloração do material citológico pelo método de Papanicolaou:

- a) Hidratação: colocar as lâminas retiradas do fixador no porta-lâminas, também chamado de “bercinho” e executar com ele 12 mergulhos em uma cuba com água corrente, ou deixá-lo na cuba por 2 minutos;
- b) Coloração do núcleo: deixar os esfregaços por 2 a 3 minutos na cuba com hematoxilina de Harris. O tempo dependerá da espessura da preparação dos esfregaços ou do potencial do corante.
- c) Remoção do excesso de corante: executar doze mergulhos ou deixar por 2 minutos mergulhado em água corrente. Não deixar o jato de água cair diretamente sobre as lâminas;
- d) Desidratação: realizar doze imersões ou 2 minutos em uma cuba com álcool etílico absoluto;
- e) Desidratação completa: realizar doze imersões ou 2 minutos em álcool absoluto.
- f) Manter por 3 minutos no corante Orange G (ou OG6). As células coram-se em vermelho ou em laranja;
- g-i) Doze imersões ou 2 minutos em álcool absoluto a fim de remover o excesso de coloração e determinar quais são as células eosinófilas (repetir o procedimento 3 vezes) ;
- j) Três minutos no corante policrômico EA-65 a fim de estabelecer uma completa diferenciação colorimétrica entre as células eosinófilas e as cianófilas;
- k-l) Doze imersões ou 2 minutos em álcool absoluto;
- m-n) Doze imersões ou 2 minutos em xilol. No segundo passo do xilol, o material poderá permanecer imerso por longo tempo desde que a cuba permaneça bem vedada. Evitar que este tempo ultrapasse 12 horas;
- o) Selagem: para a montagem de lamínulas, evitar o uso exclusivo de vernizes sobre o esfregaço.

Figura 3 – Coloração de células através do exame Papanicolaou



Fonte: ARAÚJO, 2012.

Após a realização da coloração, o exame será interpretado por um profissional qualificado, o qual analisará a morfologia celular do colo uterino. Tatti et al. (2010) afirmam que a citologia cervical é considerada um teste muito específico de lesões intraepiteliais de alto grau ou câncer, mas apesar da coleta e do esfregaço das células, da fixação e do tingimento dos esfregaços, do relatório feito pelos citotécnicos e citopatologistas treinados, sua sensibilidade é moderada.

Araújo et al. (2013) alertam que a detecção precoce de lesões precursoras com o uso do teste de Papanicolaou é a principal estratégia de combate dessa neoplasia, mas o rastreamento populacional não afeta a incidência de infecção pelo HPV, e as lesões necessitam de seguimento cuidadoso e tratamento. Devido à baixa sensibilidade do teste de Papanicolaou, 50% dos adenocarcinomas e 25% dos carcinomas escamosos ocorrem em mulheres examinadas, mesmo em países com programa de rastreamento adequado.

Segundo Mitteldorf (2016), o método tradicional para colheita do esfregaço cervical continua a ser uma alternativa de rastreio por ser um método simples e de baixo custo. Porém, a autora cita uma revisão sistemática a qual mostrou que o método de Papanicolaou possui uma sensibilidade de apenas 51% (variando de 30% a 87%) e uma especificidade de 98% (variando

de 86% a 100). Além disso, a interpretação da citologia é variável entre os observadores, contribuindo para variações nas taxas de sensibilidade e especificidade.

A autora relata que a citologia líquida foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 1996 como uma alternativa ao esfregaço cervicovaginal convencional. Uma das vantagens da citologia líquida é o fornecimento de alíquotas para o teste de HPV de alto risco (hrHPV). Tatti et al. (2008) acrescentam como vantagens dessa técnica a redução no diagnóstico de atipia de células escamosas (ASC) e de esfregaços de difícil interpretação por sangramento abundante ou inflamação. A desvantagem da citologia líquida (ou citologia em monocamada) é seu alto custo e a necessidade de maior tecnologia para ser implementada. Além disso, estudos demonstraram que ela possui desempenho equivalente ao método tradicional.

Dentre vários métodos para a detecção de ácido desoxirribonucleico do HPV (ADN), Mitteldorf (2016) cita o método de amplificação de sinal (teste de captura híbrida) e de reação em cadeia da polimerase (PCR). O primeiro foi projetado para detectar HPV dividido em grupos de alto e baixo risco, sem genotipagem de vírus individual, demonstrando alta sensibilidade e especificidade para hrHPV. As técnicas baseadas em PCR são altamente sensíveis e específicas, mas exigem pessoal capacitado e apresentam algumas desvantagens, como resultados falsos negativos. O ensaio de PCR em tempo real é uma ferramenta de diagnóstico rápida, reproduzível e confiável, que possui as vantagens adicionais de detectar concentrações virais muito pequenas e diferentes alvos simultaneamente, bem como determinar a carga viral.

Tatti et al. (2010) relatam que, tendo em vista que os preditores específicos de persistência de infecção pelo HPV são a idade, a carga viral e os tipos virais de alto risco, vários autores defendem a associação do estudo citológico a um método de detecção de HPV que seja também quantitativo em mulheres com mais de 50 anos. Nessa faixa etária, os esfregaços apresentam escassa celularidade e dessecam-se facilmente por fixação defeituosa. Estes fatores determinam uma alta taxa de citologia falso-negativa. Nessas mulheres, a combinação de um exame de Papanicolaou normal e teste de captura híbrida II negativo para DNA viral representa um valor preditivo negativo de 97-100%. O uso dos dois métodos pode diminuir custos ao estabelecer intervalos maiores de rastreamento que compensariam o custo do teste.

3.10 Vacinas como forma de prevenção

Segundo Zardo et al. (2014), com o intuito de combater a disseminação do vírus e controlar as lesões induzidas pelo HPV, foram desenvolvidos dois tipos de vacinas contra o HPV, a profilática e a terapêutica. No entanto, esta última ainda apresenta baixa eficácia.

A vacina profilática estimula a resposta humoral, baseada no contato com “partículas semelhantes ao vírus” ou *virus-like particles* (VLP), que se caracterizam com morfologia semelhante ao vírus sem, contudo, conter o DNA viral, responsável pelos danos da infecção por esse agente. O capsídeo dos papilomavírus contém duas proteínas, a L1 e a L2. A expressão dessas proteínas gera os VLP, que são a principal fonte de antígenos empregadas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas profiláticas. Esses anticorpos induzidos pela vacina são liberados na mucosa genital, impedindo o quadro infeccioso precocemente. Já a vacina terapêutica é produzida a partir de outras proteínas que têm sido propostas como antígenos vacinais, principalmente E6 e E7. Estas proteínas estão envolvidas no descontrole da proliferação e transformação celulares, induzindo a resposta celular do sistema imune, sensibilizando células imunocompetentes para combater à infecção viral (ZARDO et al., 2014, p. 3801).

Nadal e Manzione (2006) esclarecem que as vacinas profiláticas evitam a infecção pelo HPV e as doenças a ele associadas e as terapêuticas induzem regressão das lesões cancerosas e remissão do câncer invasivo.

Segundo Derchain e Sarian (2007), o início do desenvolvimento das vacinas não foi muito promissor, pois a maioria das vacinas contra vírus utiliza *virions* para induzir a produção de anticorpos; no entanto, não se conseguia produzir *virions* de HPV. Quando se descobriu que a proteína L1, em combinação com a L2, gerava uma estrutura semelhante à dos *virions*, porém vazia, foi encontrada a solução para a produção das vacinas. Essas estruturas foram denominadas *virus-like particles* e são destituídas de DNA, sendo assim, consideradas seguras, pois induzem forte resposta imune sem o risco de infecção ou de produzir uma neoplasia.

De acordo com Zardo et al. (2014), foram aprovadas duas vacinas profiláticas contra o HPV, no Brasil: a bivalente da GlaxoSmithKline (2009) e a quadrivalente da Merck Sharp e Dohme (2006). As vacinas contêm a proteína L1 do capsídeo viral e são produzidas através de tecnologia recombinante a fim de obter partículas análogas virais dos dois tipos mais comuns presentes nas neoplasias cervicais, o HPV16 e o HPV18, responsáveis por 70% dos casos. Já a vacina quadrivalente, além dos tipos 16 e 18, também previne infecções pelos tipos 6 e 11, que são responsáveis por 90% das verrugas na região genital e lesões de baixo risco do colo uterino. Ela também se mostrou eficiente contra metade das infecções pelo HPV 31.

A contaminação pelo HPV só pode ser efetivamente evitada com abstinência sexual completa para todas as práticas sexuais, porque os preservativos não garantem proteção total e

o HPV pode ser transmitido mesmo por atividades sexuais sem penetração (NADAL; MANZIONE, 2010). Dessa forma, o ideal é que a vacinação profilática seja introduzida em idade anterior à primeira relação sexual. As vacinas atualmente disponíveis estão indicadas para mulheres de 10 a 25 anos, a bivalente, e de 9 a 26 anos, a quadrivalente, sendo esta última também autorizada para meninos (ZARDO et al., 2014).

O FDA orienta que as duas vacinas disponíveis contra o HPV sejam aplicadas por via intramuscular em 3 doses, sendo a quadrivalente aplicada nos meses 0, 2 e 6 e a bivalente aplicada nos meses 0, 1 e 6, respeitando um intervalo mínimo de 4 semanas entre a primeira e a segunda dose, 12 semanas entre a segunda e a terceira dose e 24 semanas entre a primeira e a terceira dose (ZARDO et al., 2014, p. 3803).

Segundo o Portal Brasil (2017), o país promove campanhas de vacinação para pessoas do sexo feminino com faixa etária de 9 a 14 anos. O esquema vacinal consiste de duas doses, sendo a segunda administrada seis meses após a primeira. Portadoras de HIV/Aids, de 9 a 26 anos, também devem receber a vacina. Para estas, o esquema vacinal consiste na administração de três doses. A segunda dose deve ser administrada dois meses depois da primeira e, a terceira, seis meses após a primeira (0, 2 e 6 meses).

Ainda conforme o Portal Brasil, em 2017 o Brasil começou a fornecer a vacina contra HPV para o sexo masculino em programas nacionais de imunizações, sendo o primeiro país da América do Sul e o sétimo do mundo a imunizar os meninos. A faixa-etária será ampliada gradativamente, até 2020, quando serão incluídos os meninos com 9 anos até 14 anos. Atualmente, está disponível a vacina HPV quadrivalente, em 2 doses. A primeira dose deve ser tomada entre 11 a 14 anos e, a segunda, 6 meses depois, mesmo que já tenha completado 14 anos. Já para os portadores de HIV/Aids estão disponíveis 3 doses, administradas da mesma forma já citada para o sexo feminino.

Nadal e Manzione (2010) explicam que a eficácia da vacina profilática é avaliada quanto à possibilidade de prevenir infecção persistente e neoplasia intraepitelial. Os autores relatam que os ensaios clínicos Fases I e II revelaram que as vacinas são seguras e capazes de produzir títulos mais elevados de anticorpos do que os títulos verificados pós infecção natural. Os ensaios de Fases II e III confirmaram esses aspectos e mostraram eficácia de quase 100% em prevenir a infecção e a neoplasia intraepitelial associada aos tipos oncogênicos das vacinas. Ainda afirmam que outros ensaios também comprovaram a proteção cruzada contra infecções causadas por outros tipos virais, como o 45 e o 31.

Ainda de acordo com esses autores, a vacina quadrivalente foi eficaz em mulheres entre os 24 e os 45 anos que ainda não tinham sido infectadas pelos vírus pelos quais foram

imunizadas, sendo que outros estudos mostraram sua utilidade em mulheres até os 55 anos de idade. Entretanto, a taxa de novas infecções diminui com a idade e normalmente não evoluem para neoplasia intraepitelial de alto grau, não justificando a vacinação profilática em faixas etárias mais avançadas.

Em estudo sobre o efeito de uma campanha de convite ativo para a imunização das filhas, Venturelli et al. (2017) detectaram um aumento da cobertura geral da imunização do HPV e a redução das desigualdades sócio-demográficas entre as participantes da campanha de vacinação, além da associação com o comportamento preventivo da mãe. O autor salienta que o impacto da campanha de vacinação como lembrete para o rastreamento das mães só foi observado em mulheres altamente educadas. A escolaridade é um fator preponderante para a compreensão da importância da vacinação como meio de prevenção.

Barnard et al. destacam algumas barreiras à tomada de decisão para a utilização das vacinas, como custo e tempo, uma vez que é recomendada mais de uma dose para completar a série. Outra questão refere-se à preocupação dos pais de que a vacina aumenta a possibilidade de comportamento sexual de risco.

De acordo com Varmus (2017) a vacinação contra o HPV ainda não cumpriu seu potencial devido a muitos fatores. Dentre eles, a proteção incompleta contra todas as cepas de HPV produtoras de doenças; as campanhas de vacinação voltada para as meninas, negligenciando os meninos e a resistência à vacinação de crianças de 9 a 11 anos baseada na crença de que favoreceria o início precoce das relações sexuais. Mas o autor relata que para superar essas barreiras algumas medidas foram tomadas, como o apoio financeiro para a compra de vacinas (por exemplo, através da Aliança Global para Vacinas e Imunizações), encurtamento do cronograma de vacinação de três doses para duas e relatórios de grupos autorizados, como o painel do câncer (<https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/pcp/annualreports/hpv/index.htm>). Para que vidas sejam salvas, é preciso informar ao público-alvo o valor das vacinas. Pois é difícil reconhecer os indivíduos beneficiários de qualquer estratégia de prevenção, mas é fácil reconhecer aqueles que sofrem as consequências por não terem se imunizado com as vacinas.

4 METODOLOGIA

Esboço do estudo

O estudo foi realizado por meio de revisão bibliográfica, observando as publicações disponíveis nas bases Pubmed, Scielo, livros didáticos, em revistas científicas, artigos e sites no período de fevereiro/2017 a setembro/2017. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: câncer de colo de útero, câncer cervical, citologia oncótica, exame de Papanicolau, vacina HPV. Os artigos que foram selecionados para esse estudo foram publicados entre o período de 2002 a 2017. Realizou-se um levantamento bibliográfico acerca do tema prevenção e pesquisa a diversas fontes nacionais, como ANVISA, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer (INCA). Este estudo possibilitou observar e avaliar a importância do exame de Papanicolau e da vacinação para rastreamento e prevenção do câncer de colo de útero.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O teste de Papanicolaou, por ser um método simples e eficaz, vem sendo utilizado desde o seu descobrimento para detectar precocemente o câncer de colo uterino. A implementação do mesmo como um método de triagem contribuiu para uma sensível diminuição na taxa de mortalidade relacionada ao câncer cervical em diferentes populações. A taxa de mortalidade associada ao câncer de colo de útero tem diminuído em mais de 70% nos Estados Unidos durante as últimas décadas, desde sua introdução como método de rastreamento, além de se detectarem as lesões pré-invasoras com maior frequência que o câncer invasor no exame citológico sistemático (TATTI et al., 2010).

Mitteldorf (2016) acrescenta que ao longo dos últimos 30 anos, a triagem de citologia de câncer de colo do útero generalizada contribuiu para uma redução de 50% na incidência de câncer cervical e relata que o rastreio adequado pode efetivamente prevenir o câncer de colo do útero, uma vez que 50% das mulheres diagnosticadas com câncer cervical nunca foram submetidas a testes de citologia cervical e outros 10% não receberam rastreio nos cinco anos anteriores ao seu diagnóstico. Entre as mulheres selecionadas para a triagem, o câncer de colo de útero é raro.

Gamboni e Miziara (2013) relatam que o teste de Papanicolaou tem sido o centro dos programas de rastreamento do câncer de colo de útero há mais de 30 anos, com resultados promissores, como na população do Canadá, no qual a incidência caiu de 21,6 x 100 mil em 1970 para 8,8 x 100 mil em 1999 e queda na mortalidade, de 7,3 x 100 mil para 2,8 x 100 mil no mesmo período. Entretanto, em países em desenvolvimento, as taxas não são tão acentuadas, e a explicação está na falta de organização e de controle de qualidade dos programas de rastreamento desses países, uma vez que são programas oportunistas e não baseados em registros sistemáticos da população, além de não proporcionarem acompanhamento e tratamento das lesões encontradas.

Tatti et al. (2010) apontam um grande problema deste teste que era considerado uma ferramenta perfeita para o diagnóstico precoce do câncer de colo de útero: os sistemas de saúde pública frequentemente têm relacionado o teste com altas taxas de falso-negativo, o que resulta em aumento nos custos do tratamento para câncer invasor e na diminuição da qualidade e expectativa de vida das mulheres que enfrentam a doença. Mitteldorf (2016) relata que a falha mais comum no processo foi a história de rastreio inadequado: 54% das mulheres apresentaram intervalos de rastreamento inadequados e 42% nunca foram examinadas. Além disso, 29% das falhas para evitar o câncer cervical invasivo podem ser atribuídas a citologia falso-negativa.

Apesar da citologia cervical ter auxiliado na redução da mortalidade pelo câncer de colo de útero, suas limitações, como a elevada taxa de resultados falso-negativos favoreceu o desenvolvimento de novas técnicas para sanar essas dificuldades. Os novos métodos se baseiam em um sistema automatizado para preparar citologias finas provenientes de amostras em meio de transporte líquido e testes de tipificação do HPV. Esses novos métodos serviriam para melhorar a detecção de citologias anormais e reduziriam os resultados inconclusivos e insatisfatórios, sem elevar os resultados falso-positivos (conservando a especificidade). Entretanto, não há um consenso se há vantagens significativas desses novos métodos sobre o método clássico (TATTI et al., 2010).

Segundo Gamboni e Miziara (2013) o uso da citologia líquida associada com estudos complementares que podem ser realizados junto com ela, como o teste de HPV, e outros testes moleculares, como a identificação do P16, mostra um aumento na sensibilidade e especificidade do exame. Entretanto, devido ao alto custo dos testes, em comparação com o teste de Papanicolaou, e o baixo orçamento para a cobertura da população-alvo, torna-se necessário melhorar a qualidade dos métodos disponíveis, garantindo o controle de qualidade e buscando alternativas mais acessíveis ao maior número de mulheres da população.

Tendo em vista as falhas dos programas de rastreamento baseadas na colpocitologia oncológica e a dificuldade para manter uma infraestrutura assistencial bem adaptada, principalmente nos países em desenvolvimento, a comunidade científica buscou desenvolver técnicas capazes de detectar o HPV, identificando os tipos mais prevalentes, para desenvolver vacinas que permitissem a prevenção primária do câncer do colo do útero.

Segundo Maver e Poljak (2017), ensaios clínicos realizados durante a primeira década de uso da vacina contra o HPV forneceram fortes evidências de segurança e eficácia real da vacinação. Atualmente, há três vacinas contra HPV licenciadas: a bivalente HPV-16/-18 (2vHPV) CERVARIX® (GlaxoSmithKline biológicos, Bélgica); a quadrivalente HPV -6/-11/-16/-18 (4vHPV) Gardasil/Silgard® (Merck&Co., EUA/Sanofi Pasteur MSD, França); e uma nonavalente HPV -6/-11/-16/-18/-31/-33/-45/-52/-58 (9vHPV) Gardasil9® (Merck&Co.). As vacinas mostraram ser mais eficazes em mulheres DNA-negativo para o HPV no início do esquema vacinal e indicaram uma possível proteção de doenças relacionadas ao HPV após o tratamento de lesões cervicais pré-cancerosas. Além disso, a vacina foi eficaz contra a infecção persistente, o que sugere que seja efetiva para prevenir uma reinfecção. A resposta imune se manteve sustentada ao longo do período de estudo em todas as faixas etárias, com algum declínio dos títulos de anticorpos no 7º ano.

Zardo et al. (2014) relatam que as avaliações dos resultados das vacinas sugerem não haver necessidade de reforço vacinal, o que minimiza os custos com dose de reforço. Porém, a vacina vem sendo aplicada a pouco tempo e novas avaliações sobre doses de reforço devem ser realizadas. Os autores também afirmam que as vacinas podem ser aplicadas tanto em pacientes imunossuprimidos quanto em mulheres que estão amamentando, pois são compostas de partículas semelhantes ao vírus (VLPs), e não pelo vírus. Quanto às gestantes, apesar dos estudos não mostrarem aumento de defeitos congênitos, ainda não existem dados suficientes para recomendar a vacinação nesse grupo. Portanto, é mais apropriado esperar o término da gestação para proceder a vacinação ou interromper o esquema vacinal e continuá-lo após o parto, sem prejuízo da resposta imunológica.

As vacinas profiláticas trazem benefícios apenas contra os tipos de HPV pelos quais as pessoas imunizadas não foram contaminadas previamente à vacina. Por isso recomenda-se a vacinação profilática em idade anterior à primeira relação sexual, em crianças e adolescentes de ambos os sexos.

Entretanto, é preciso avaliar o custo efetividade da vacinação em massa. Dentre os mais de 35 países que já incluíram a vacina no calendário de imunização, a Austrália foi um dos primeiros países a implementar a vacinação gratuita de mulheres contra o HPV (ZARDO et al., 2014). Primeiramente, foram imunizadas meninas de 12 a 18 anos, seguido de mulheres de 18 a 26 anos, entre 2007 a 2009. A partir de 2010, apenas meninas de 12 a 13 anos foram vacinadas. Esta campanha teve um custo estimado de 463 milhões de dólares australianos e mais 100 milhões para sua implementação. Após 4 anos da implementação da vacina, houve redução de 90% das verrugas genitais em mulheres e homens heterossexuais com menos de 21 anos, sendo menores as taxas de redução na faixa etária de 21 a 29 anos. Apesar dos homens não terem sido vacinados, acredita-se que a redução nas taxas deste grupo tenha ocorrido devido a um fenômeno denominado imunidade de rebanho, ou seja, mesmo não tendo sido vacinados, os homens se beneficiaram da diminuição da circulação dos tipos de HPV causadores de verruga genital, devido à vacinação das mulheres. Ainda de acordo com os autores, houve uma redução na incidência de NIC 2, NIC 3 e adenocarcinoma in situ em 47,5% das mulheres abaixo de 18 anos, entre 2007-2009, quando se compara com dados de 2003-2007, período anterior à introdução da vacina.

Apesar da vacina profilática contra o HPV apresentar alto índice de proteção contra a infecção persistente e impedir o aparecimento de lesões cervicais, além de ser segura, bem tolerada e altamente imunogênica, é importante ressaltar que todos os estudos esclarecem que a vacinação não substitui o rastreamento de rotina para o câncer cervical. Destaca-se, portanto,

a importância da citologia cervical para uma triagem precoce do câncer de colo de útero e sua associação a programas de vacinação contra o HPV, com o intuito de diminuir a mortalidade e aumentar a qualidade de vida da população-alvo.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de colo de útero é o quarto tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, sendo especialmente preocupante em países em desenvolvimento, onde figura como a principal causa de morte por câncer.

O teste de Papanicolaou é utilizado para detectar a presença precoce de lesões pré-cancerígenas ou NIC. Isso favorece o tratamento ou até mesmo impede o desenvolvimento do câncer.

As vacinas contra o HPV também configuram uma importante ferramenta de prevenção, pois evitam o aparecimento de infecções persistentes pelo HPV. No entanto, a vacinação não descarta a necessidade de rastreamento pelo teste de Papanicolaou, pois a vacina, além de ser tipo-específica, somente é efetiva antes da exposição ao vírus.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, S. C. F. et al. Eficácia das vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo papilomavírus em mulheres: revisão sistemática e metanálise. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 29, 2013.
- ARAÚJO, S. R. **Citologia cervicovaginal passo a passo**: atlas fotográfico com mais de 690 imagens. 2. ed. Rio de Janeiro: Dilivros, 2012.
- BARNARD et al. Human papillomavirus (HPV) vaccine knowledge, attitudes, and uptake in college students: Implications from the Precaution Adoption Process Model. **PLOS ONE**, n. 12, v. 8, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182266>.
- CAMPOS, E. A.; CASTRO, L. M.; CAVALIERI, F. E. S. “Uma doença da mulher”: experiência e significado do câncer cervical para mulheres que realizaram o Papanicolau. **Interface**, v. 21, n. 61, p. 385-96, 2017.
- CAPUTO, L. F. G.; MOTA, E. M.; GITIRANA, L. B. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. Rio de Janeiro: 2010. v. 2.
- CARVALHO, G. **Citologia do trato genital feminino**. 5. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2009.
- DERCHAIN, S. F. M.; SARIAN, L. O. Z. Vacinas profiláticas para o HPV. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 29, n. 6, 2007.
- GAMBONI, M.; MIZIARA, E. F. **Manual de citopatologia diagnóstica**. Barueri, SP: Manole, 2013.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Ações de Enfermagem para o controle do câncer uma proposta de integração ensino-serviço**. 3. ed. Rio de Janeiro, 2008.
- _____. **Controle do Câncer do Colo do Útero**. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/fatores_risco. Acesso em: 06 de jul de 2017.
- _____. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero**. 2. ed. Revista, ampliada e atualizada. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/DDiretrizes_para_o_Rastreamento_do_cancer_do_col_o_do_uterio_2016_corrigeo.pdf>. Acesso em: 15 de ago de 2017.
- _____. **Exame preventivo do câncer de colo uterino (Papanicolau)**. Atualização em 2011. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/dicas/237_papanicolau.html> Acesso em: 15 ago. 2017.
- LINS, B. et al. **Citologia oncológica**: aplicabilidade e atuação do profissional biomédico na área. II Congresso de pesquisa e extensão da FSG. Caxias do Sul, 2014.

MAVER, P. J.; POLJAK, M. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: a literature review. **Vaccine**, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.113>

MITTELDORF, C. A. T. S. Cervical cancer screening: from Pap smear to future strategies. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 52, n. 4, p. 238-245, ago. 2016.

MÜLLER, G.C.; MAZIERO, C. Alterações citológicas: uma revisão sobre a importância da Citologia Oncótica. **Unoesc & Ciência - ACBS**, Joaçaba, v. 1, n. 2, p. 87-94, jul./dez. 2010.

NADAL, S. R.; MANZIONE, C. R. Vacina contra o Papilomavirus Humano. O que é preciso saber? **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 30, n. 2, p. 237-240, 2010.

NADAL, S. R.; MANZIONE, C. R. Vacinas contra o Papilomavirus Humano. **Rev. Bras. Coloproct**, v. 26, n. 3, p. 337-340, 2006.

NASCIMENTO, G. W. C. et al. Cobertura do exame citopatológico do colo do útero no estado de Minas Gerais, Brasil, no período entre 2000-2010: um estudo a partir dos dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO). **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 3, p. 253-60, 2015.

Portal Brasil. **Tire dúvidas sobre a vacinação contra o HPV para meninos**. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/01/tire-duvidas-sobre-a-vacinacao-contra-o-hpv-para-meninos>. Acesso em: 28 de ago de 2017.

SMELTZER, S.C. (Ed.) et al. **Brunner & Suddarth, Tratado de Enfermagem médico-cirúrgica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. v. 2.

TATTI, S. A. et al. **Colposcopia e patologias do trato genital inferior: vacinação contra o HPV**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

THULER, L. C. S. Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 30, n. 5, p. 216-18, 2008.

THULER, L. C. S.; BERGMANN, A., CASADO, L. Perfil das pacientes com câncer do colo do útero no Brasil, 2000-2009: estudo de base secundária. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 3, p. 351-357, 2012.

VARMUS, H. A Prize for Cancer Prevention. **Cell**, v. 171, n. 1, p. 14-17, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.020>

VENTURELLI, F. et al. Association between mothers' screening uptake and daughters' HPV vaccination: a quasi-experimental study on the effect of an active invitation campaign. **BMJ Open**, 2017. [10.1136/bmjopen-2017-016189](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016189)

ZARDO, G. P. et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 9, p. 3799-3808, 2014.