

## Rastreamento do câncer do colo do útero, como avançar?

Publicado: 28 Fevereiro 2021



### Bottom Line

Nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero o método recomendado é o exame citopatológico. Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada três anos. O início da coleta deve ser aos 25 anos para evitar resultados falso-positivos, procedimentos adicionais e riscos desnecessários. Os exames periódicos devem seguir até os 64 anos e, naquelas mulheres sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva, interrompidos quando tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Embora as recomendações de periodicidade trienal e de faixa etária para início do rastreamento sejam antigas no país, ainda há dificuldades de adesão tanto na saúde suplementar quanto no SUS. A mudança do atual rastreamento oportunístico para o modelo de base populacional pode viabilizar a migração da citologia para novas tecnologias de rastreamento com testes de HPV, permitindo aumentar o intervalo de triagem de trienal para quinquenal e aumentar a faixa etária de início de 25 para 30 anos. Aspectos como aceitabilidade, adesão, organização da rede, avaliação das opções de triagem pós-rastreio e da custo-efetividade das mudanças são questões que precisam ser avaliadas para incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde.



Arn Migowski é Chefe da Divisão de Detecção Precoce de Câncer e Apoio à Organização de Rede, Instituto Nacional de Câncer (INCA)

### Resumo

O rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras possui um papel central na estratégia de eliminação do câncer do colo do útero como problema de saúde pública. O avanço do rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil nos próximos anos depende da garantia da qualidade da citologia; da diminuição das barreiras de acesso, prioritariamente para mulheres que habitualmente não são rastreadas; da diminuição do sobrerastreamento fora da população-alvo e periodicidade recomendadas e do aprimoramento do seguimento de mulheres com resultados alterados e do tratamento dos casos confirmados, por meio da adesão às diretrizes vigentes. A mudança para o modelo de rastreamento de base populacional também tornará viável a migração para novas tecnologias de rastreamento. Potenciais vantagem de rastreamento com testes de HPV no contexto do rastreamento organizado incluem a possibilidade de aumentar o intervalo entre os testes de rastreamento de trienal para quinquenal e aumentar a faixa etária de início de 25 para 30 anos. Aspectos como aceitabilidade, adesão, organização da rede, avaliação das opções de triagem pós-rastreio e da custo-efetividade das mudanças no programa são algumas das questões contexto-dependentes essenciais que precisam ser avaliadas para incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde.

**Palavras-chave:** Detecção Precoce de Câncer; Programas de Rastreamento; Neoplasias do Colo do Útero; Testes de DNA para Papilomavírus Humano; Teste de Papanicolaou

### Introdução

Em novembro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou sua proposta de estratégia global para acelerar a eliminação do câncer do colo do útero como problema de saúde pública<sup>1</sup>. A OMS propõe a queda de incidência para o patamar de até 4 por 100.000 mulheres-ano, por meio do alcance das seguintes metas a serem cumpridas pelos países até 2030: 1) 90% das meninas totalmente vacinadas contra o HPV aos 15 anos; 2) 70% das mulheres rastreadas com um teste de alto desempenho aos 35 anos de idade e novamente aos 45 anos de idade; 3) 90% das mulheres identificadas com doença cervical (lesões precursoras e câncer) recebendo tratamento.

Conforme pode ser observado, o rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras possui um papel central na referida estratégia. O objetivo do presente artigo é discutir os principais desafios e sobre como avançar no rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil nos próximos anos.

## Desenvolvimento/Discussão

Nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero o método recomendado é o exame citopatológico. Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada três anos. O início da coleta deve ser aos 25 anos para as mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual. Antes dos 25 anos prevalecem as infecções por HPV e as lesões de baixo grau, que regredirão espontaneamente quase sempre, gerando muito resultados falso-positivos, procedimentos adicionais e riscos desnecessários. Os exames periódicos devem seguir até os 64 anos e, naquelas mulheres sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva, interrompidos quando tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos<sup>2</sup>.

Embora as recomendações de periodicidade trienal e de faixa etária para início do rastreamento sejam antigas no país, ainda há dificuldades de adesão tanto na saúde suplementar quanto no SUS, com expressivo rastreamento em mulheres jovens fora da população-alvo e de rastreamento com periodicidade anual<sup>3</sup>. Esse sobrerastreamento em geral resulta na detecção de lesões de baixo grau que envolveriam espontaneamente<sup>4</sup> e, além de não trazer benefícios adicionais, incorre em riscos inerentes à realização de procedimentos desnecessários e com risco de efeitos adversos<sup>5</sup>. Ademais, esse tipo de rastreamento predominante no Brasil é pouco eficiente, desperdiçando recursos sobrerastreamendo sempre as mesmas mulheres, enquanto existem subgrupos populacionais importantes e com risco mais elevado que nunca rastreamam ou que o fizeram há mais de três anos<sup>3</sup>. Essa prática vai na contramão do que vem sendo preconizado internacionalmente, que é um rastreamento cada vez mais eficiente, buscando garantir a adesão e a cobertura, com redução dos episódios de rastreamento ao longa da vida<sup>6</sup>.

Uma das principais causas desse cenário é o tipo de organização do rastreamento no país, denominado oportunístico, onde os testes são solicitados por ocasião de visitas aos consultórios médicos, sem uma convocação ativa de cada mulher da população-alvo<sup>3</sup>. O mesmo cenário de dificuldades de adesão também é observado no rastreamento do câncer de mama e muitas das causas são comuns a ambos<sup>7,8</sup>. O aperfeiçoamento da organização do rastreamento por si só, com migração para o modelo de rastreamento populacional, apresenta um expressivo potencial de impacto na mortalidade, como mostra a experiência internacional<sup>9</sup>.

Apesar de queda da mortalidade por câncer de colo do útero nas capitais nas últimas décadas, ainda existem dificuldades importantes, em especial na região Norte<sup>10</sup>. Além dos problemas de adesão às diretrizes existem outros desafios a serem superados, incluindo a qualidade da coleta e a garantia da qualidade do exame citopatológico e de sua reprodutibilidade, cuja solução passa pela garantia dos monitoramentos internos e externos da qualidade, e a reversão da tendência de pulverização de exames em pequenos laboratórios<sup>11</sup>.

Outro desafio a ser superado, para que qualquer rastreamento seja efetivo é a melhora do seguimento das mulheres com exames alterados, garantindo o tratamento das lesões de alto grau com estruturação do nível secundário e oferta de Exérese da Zona de Transformação (EZT) em nível ambulatorial<sup>12</sup>.

À medida que coortes de meninas vacinadas contra o HPV atingirem a idade preconizada para o início do rastreamento ocorrerá impacto no desempenho do exame citopatológico, em virtude da menor prevalência de lesões precursoras e, conseqüentemente, da diminuição do valor preditivo positivo<sup>13</sup>. Nesse contexto é recomendável a utilização de testes com maior sensibilidade, como os testes moleculares para detecção de HPV<sup>14</sup>.

Adicionalmente os testes de HPV trazem vantagens potenciais sobre a citologia no rastreamento. Fora o fato de que a citologia requer treinamento importante para garantir sua qualidade e reprodutibilidade, o uso dos testes de HPV, além de permitir a automação, poderia - pelo alto valor preditivo negativo e alta sensibilidade - aumentar o intervalo entre os testes de rastreamento de trienal para quinquenal e aumentar a faixa etária de início de 25 para 30 anos<sup>15</sup>. Essa importante vantagem do rastreamento com os testes de HPV depende da organização do rastreamento, evitando que a prática arraigada no país de rastreamento anual de mulheres jovens seja perpetuada<sup>16</sup>. Caso contrário, não só essa potencial vantagem tornar-se-ia inócua, como o problema atual de sobrerastreamento seria agravado.

Os testes moleculares de HPV clinicamente validados usam métodos de amplificação, subdivididos em amplificação de sinal (*signal amplified*) e amplificação de alvo (*target amplified*). As principais técnicas representativas de cada categoria são a captura híbrida 2 (HC2) e as reações em cadeia da polimerase (PCR), respectivamente<sup>17</sup>. Os testes de HPV oncogênicos baseados na técnica de PCR em tempo real disponíveis são aproximadamente comparáveis em relação à sensibilidade para detecção de lesões precursoras e ao valor preditivo negativo<sup>17</sup>, sendo que os mais recentes incluem genotipagem isolada ou agrupada, permitindo estratificação de risco<sup>18</sup>, pois a história natural da infecção pelo HPV aponta para variação substancial no desenvolvimento de lesões precursoras e câncer relacionados a diferentes tipos de HPV oncogênicos<sup>4</sup>. A possibilidade de genotipagem e a maior sensibilidade para detecção de lesões precursoras em amostras autocoletadas representam vantagens inerentes aos testes de HPV baseados em PCR quando comparados aos testes baseados na amplificação do sinal<sup>19</sup>.

Mesmo com esses novos testes que visam identificar tipos de HPV oncogênicos, o quantitativo de mulheres com teste de rastreamento positivo aumentará expressivamente em relação ao rastreamento citológico, aumentando a referência para exames adicionais de confirmação diagnóstica, que já é um nó crítico do sistema de saúde<sup>12</sup>. Para evitar esse problema é essencial que testes de HPV

positivos sejam seguidos por testes de triagem. As opções mais discutidas atualmente incluem a própria citologia convencional, a dupla marcação (*dual stain*) imunocitoquímica para p16/Ki67 em amostras de citologia em meio líquido e a genotipagem<sup>20,21</sup>. A metilação e a avaliação visual automatizada são métodos ainda experimentais, mas auspiciosos<sup>22,23</sup>.

Outro benefício do rastreamento com testes de HPV é a alternativa de autocoleta, possibilitando o rastreamento fora de unidades de saúde, em residências e locais de trabalho, dispensando a necessidade de exame especular e minimizando a resistência cultural em ser examinada por profissional de saúde, com grande potencial de redução de barreiras de acesso, principalmente de mulheres nunca rastreadas ou que o fizeram há mais tempo do que recomendado, na dependência do método de rastreamento utilizado<sup>19</sup>. Como a autocoleta não permite citologia reflexa, sua adoção também refletirá no método de triagem a ser utilizado.

Ademais, a incorporação de testes de HPV para o rastreamento também demanda intervenções educativas para que as mulheres e os profissionais de saúde entendam o significado de um teste de HPV positivo, evitando repercussões indesejadas, inclusive sobrediagnósticos e sobretratamentos, tendo em vista a elevada prevalência de HPV na população e que a maioria não desenvolverá lesões de alto grau ou câncer. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2020 estimou a prevalência de infecção cervical por HPV no Brasil em 25,41%<sup>24</sup>.

Apesar dos testes para detecção de HPV ainda não estarem incorporados no SUS foram publicadas recomendações com o objetivo de orientar os profissionais que trabalham em cenários nos quais os testes estão disponíveis, para que possam utilizá-los de acordo com as melhores práticas e embasados pelas evidências científicas mais robustas<sup>25</sup>. Em paralelo vêm sendo estimuladas e conduzidas iniciativas investigando a mudança para a abordagem molecular no rastreamento do câncer do colo do útero no contexto brasileiro<sup>26,27,28,29,30</sup>. Aspectos como aceitabilidade, adesão, logística, organização da rede, avaliação das opções de triagem pós-rastreio, da custo-efetividade das mudanças no programa e seu respectivo impacto orçamentário, são algumas das questões contexto-dependentes essenciais que precisam ser avaliadas no país.

## Conclusão

O avanço do rastreamento do câncer do colo do útero no país depende da garantia da qualidade da citologia; da diminuição das barreiras de acesso, prioritariamente para mulheres que habitualmente não são rastreadas; da diminuição do sobrerastreamento e do aprimoramento do seguimento de mulheres com resultados alterados e do tratamento dos casos confirmados, por meio da adesão às diretrizes vigentes. A mudança para o modelo de rastreamento de base populacional também tornará viável a migração para novas tecnologias de rastreamento e triagem.

**Autores:** Arn Migowski<sup>1</sup> e Flávia de Miranda Corrêa<sup>2</sup>

1 - DrPH. Chefe da Divisão de Detecção Precoce de Câncer e Apoio à Organização de Rede, Instituto Nacional de Câncer (INCA). Médico pesquisador no Instituto Nacional de Cardiologia (INC).

2 - PhD. Pesquisadora adjunta e chefe substituta da Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)

## Referências

1. World Health Organization (WHO). *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem*. [Internet]. Geneva: WHO: 2020. [acesso 2021 fev 10]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). *Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede (DIDEPRE). Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero*. [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA): 2016. [acesso 2020 dez 07]. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero\\_2016\\_corrigido.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf)
3. Vale DB, Menin TL, Bragança JF, Teixeira JC, Cavalcante LA, Zeferino LC. *Estimating the public health impact of a national guideline on cervical cancer screening: an audit study of a program in Campinas, Brazil*. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1492.
4. Schiffman M, Wentzensen N. *Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(4):553-60.
5. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskeva M, Mitra A, Martin-Hirsch P et al. *Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 2;11(11):CD012847.
6. de Sanjose S, Holme F. *What is needed now for successful scale-up of screening? Papillomavirus Res*. 2019;7:173-5.

7. Migowski A, Dias MBK, Nadanovsky P, Silva GAE, Sant'Ana DR, Stein AT. Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. III - Challenges for implementation. *Cad Saude Publica*. 2018;34(6):e00046317.
8. Santos ROM, Nogueira DR, Migowski A. Barreiras na implementação das diretrizes de detecção precoce dos cânceres de mama e colo do útero no Brasil. *Physis: Revista de Saúde Coletiva* 2019;29:e290402.
9. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 1999;318(7188):904-8.
10. Silva GA, Jardim BC, Ferreira VM, Junger WL, Girianelli VR. Cancer mortality in the Capitals and in the interior of Brazil: a four-decade analysis *Rev Saude Publica*. 2020;54:126.
11. Costa RFA, Longatto-Filho A, Vasquez FL, Pinheiro C, Zeferino LC, Fregnani JH. The Quality of Pap Smears from the Brazilian Cervical Cancer Screening Program According to the Human Development Index. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020;13(3):299-308.
12. Ribeiro CM, Dias MBK, Pla MAS, Correa FM, Russomano FB, Tomazelli JG. Parâmetros para a programação de procedimentos da linha de cuidado do câncer do colo do útero no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2019;35(6):e00183118.
13. Canfell K, Caruana M, GebSKI V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med*, 2017. 14(9): p. e1002388.
14. Demarco M, Lorey TS, Fetterman B, Cheung LC, Guido RS, Wentzensen N, et al. Risks of CIN 2+, CIN 3+, and Cancer by Cytology and Human Papillomavirus Status: The Foundation of Risk-Based Cervical Screening Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):261-7.
15. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N, et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8):dju153.
16. Vale DB, Teixeira JC, Bragança JF, Derchain S, Sarian LO, Zeferino LC. Elimination of cervical cancer in low- and middle-income countries: Inequality of access and fragile healthcare systems. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020.
17. Pan-American Health Organization (PAHO). Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers. [Internet]. Washington, D.C.: PAHO 2016. [acesso 2021 fev 10]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31393>
18. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*. 2020;22:100293
19. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P, Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ*. 2018;363:k4823.
20. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol*. 2016;76 Suppl 1(Suppl 1):S49-S55.
21. Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, Poitras N, Tokugawa D, Goldhoff PE et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):881-8.
22. Clarke MA, Gradissimo A, Schiffman M, Lam J, Sollecito CC, Fetterman B et al. Human Papillomavirus DNA Methylation as a Biomarker for Cervical Precancer: Consistency across 12 Genotypes and Potential Impact on Management of HPV-Positive Women. *Clin Cancer Res*. 2018;24(9):2194-2202.
23. Hu L, Bell D, Antani S, Xue Z, Yu K, Horning MP et al. An Observational Study of Deep Learning and Automated Evaluation of Cervical Images for Cancer Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(9):923-932.
24. Colpani V, Falcetta FS, Bidinotto AB, Kops NL, Falavigna M, Hammes LS et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Feb;15(2):e0229154.
25. Zeferino, L., et al., Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, 2018. 40.
26. Primo WQSP, Speck NMG, Roteli-Martins CM, Fernandes CE, Silva Filho AL. Call to Eliminate Cervical Cancer in the Next Decade with a Focus on Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(1):1-2.

27. Levi, J.E., et al., *High-Risk HPV Testing in Primary Screening for Cervical Cancer in the Public Health System, Sao Paulo, Brazil. Cancer Prev Res (Phila)*, 2019. 12(8): p. 539-546.
28. Teixeira, J.C., et al., *Cervical cancer screening program based on primary DNA-HPV testing in a Brazilian city: a cost-effectiveness study protocol. BMC Public Health*, 2020. 20(1): p. 576.
29. Castle PE, Silva VRS, Consolaro MEL, Kienen N, Bittencourt L Pelloso SM et al. *Participation in Cervical Screening by Self-collection, Pap, or a Choice of Either in Brazil. Cancer Prev Res (Phila)*. 2019;12(3):159-170.
30. Lorenzi AT, Fregnani JH, Possati-Resende JC, Antoniazzi M, Scapulatempo-Neto C, Syrjänen S et al. *Can the careHPV test performed in mobile units replace cytology for screening in rural and remote areas? Cancer Cytopathol*. 2016;124(8):581-8.