



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)



Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista

2º Consultoria Acadêmica-Disciplina: Citologia

Bolsista: Letícia Augusta Schmidt da Costa Miranda – Graduanda do 8º período

Orientada por: Prof. Dr. Juan Carlos Ramos Gonçalves

A importância da autocoleta e dos testes moleculares no rastreamento do câncer de colo de útero

1. Introdução

O câncer de colo do útero, também conhecido como câncer cervical é a neoplasia maligna que acomete primariamente a cérvix uterina ocasionando alterações celulares muitas vezes imperceptível (MIYASAKI; BRITO, 2021).

Embora o câncer cervical apresente um bom percentual de cura, ainda consiste em um importante problema de saúde pública mundial, uma vez que para o sucesso de seu tratamento é necessário o diagnóstico precoce. No entanto, apenas 48% dos países possuem um plano operacional com financiamento para o rastreamento do câncer de colo de útero (WHO, 2020).

Em relação aos dados epidemiológicos, o câncer cervical é um dos tipos mais incidentes entre mulheres em todo o mundo, sendo o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina no Brasil, excetuando o câncer do tipo não melanoma. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no ano de 2020,

essa doença acometeu 16.590 mulheres, com quase 7 mil óbitos registrados em 2019 (BRASIL, 2021).

2. Etiologia

O câncer cervical é causado pela infecção persistente do Papiloma Vírus Humano (HPV), transmitido através do contato sexual. Os HPVs são um grupo heterogêneo de vírus de DNA não envelopado pertencente à família Papillomaviridae, que possuem um nucleocapsídeo icosaédrico e apresentam tropismo pelas células epiteliais escamosas e glandulares do colo uterino, além de infectarem outros tecidos como pênis, vagina, ânus, etc. (LORENZI, 2019; MENÊSES; TORALLES; MENDES, 2019).

Seu material genético apresenta-se na forma de dupla hélice circular, que é dividida em regiões distintas, a primeira delas é denominada região controladora longa (LCR), responsável pela regulação da transcrição e replicação viral (LEVINSON, 2016). Além disso, o vírus apresenta as regiões codificadoras, que são subdivididas em região tardia (L), reguladora (URR), responsável codificam as proteínas do capsídeo viral, por meio dos genes L1 e L2 e a região precoce (E) envolvida na replicação viral e controle de transcrição (E1 e E2), no entanto é nessa região que também são encontrados os genes que estão associados ao desenvolvimento da carcinogênese (E5, E6 e E7), como também o gene E4 responsável pela formação do achado morfológico coilócito, marcador específico para essa infecção viral em achados histológicos (SILVA et al., 2015; MADIGAN et al, 2016).

O HPV possui uma alta capacidade de produzir variações e devido a isso, diversos tipos de HPVs são encontrados, cerca de 40 cepas infectam a região anogenital, dos quais aproximadamente 13 tipos são oncogênicos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68 e 82, em destaque para os subtipos 16 e 18 que são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero. Além disso, os subtipos 6 e 11 que são responsáveis pelo aparecimento de verrugas genitais (MENÊSES; TORALLES; MENDES, 2019; MIYASAKI; BRITO, 2021; BRASIL, 2021).

3. Fisiopatologia

O processo de carcinogênese inicia após a transmissão do HPV, que ocorre durante o ato sexual, uma vez que esse vírus faz parte do grupo dos agentes etiológicos que causam as Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), além disso, a transmissão também pode ocorrer pelo contato com a pele da vulva, região perineal, perianal e bolsa escrotal. Após adentrar as mucosas, esse agente etiológico penetra as camadas estratificadas mais profundas do tecido e inicia seu processo de replicação. Durante esse processo, é induzida a formação de vacúolos citoplasmáticos no interior das células epiteliais escamosas (MADIGAN et al, 2016).

As mutações produzidas pelo HPV são oriundas da atuação dos genes E6 e E7, que inativam proteínas codificadas por alguns genes supressores de tumor a exemplo dos genes p53 e proteína do retinoblastoma humano (Rb) (LEVINSON, 2016).

Antes da formação do câncer do colo de útero propriamente dita, o epitélio cervical é acometido por uma longa fase de doença pré-invasiva, denominada de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). A NIC é categorizada em graus I, II e III, de acordo com a proporção da espessura do epitélio que apresenta células maduras e diferenciadas (BRASIL, 2011). De modo que, a NIC I representa Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau (LSIL), que refletem apenas a presença do vírus no epitélio cervical, enquanto a NIC II e III são caracterizadas pela presença de Lesões Intraepiteliais de Alto Grau (HSIL), sendo essas, as lesões precursoras do câncer de colo de útero (BRASIL, 2016; BRASIL, 2021).

4. Prevenção e diagnóstico

No que diz respeito aos métodos de prevenção do câncer cervical, destacam-se o rastreamento preventivo pelo Papanicolau, o uso de preservativos durante o ato sexual e a vacinação contra o HPV. Esse último método no Brasil é realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através da aplicação da vacina tetravalente para meninas de 9 a 13 anos e meninos de 11 a 14 anos de idade,

além de imunossuprimidos até 26 anos, protegendo esses grupos contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV (YET et al., 2019; BRASIL, 2021).

O rastreamento do câncer de colo de útero por meio do exame citopatológico Papanicolau, consiste na avaliação do tecido epitelial a partir da coleta citológica realizada por um profissional da saúde (FEBRASGO, 2017; MIYASAKI; BRITO, 2021). Esse exame é disponibilizado no SUS, como também em clínicas particulares e configura-se como uma importante estratégia de prevenção, visto que possibilita a descoberta de lesões que possam vir a se tornar neoplasias malignas, com também determina o diagnóstico nos casos do câncer já instaurado (CONNOLLY, HUGHES, BERNER; 2020; WHO, 2020).

No Brasil, o esquema padrão para o rastreamento do câncer de colo de útero consiste na repetição do exame Papanicolaou a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de um ano. Esse esquema é oferecido para todas as mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos e que já iniciaram sua atividade sexual (BRASIL, 2016; FEBRAGO, 2017).

Associado ao Papanicolau, testes moleculares como Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), Hibridização *in situ* e Captura híbrida (HC) podem ser empregados no diagnóstico definitivo do HPV (SILVA et al., 2015).

Embora a técnica Papanicolau seja eficaz, segura e rápida de executar, existem alguns entraves que dificultam a adesão desse método diagnóstico pelas mulheres, como a própria invasividade do procedimento, deslocamento da paciente residente em regiões de difícil acesso, além de problemáticas relacionadas às questões culturais, religiosas e enfrentamento de barreiras sociais que impedem a obtenção de amostra cervical, reduzindo assim, a adesão ao programa de prevenção ao câncer de colo de útero (ALLEN-LEIGH et al., 2017; FALL et al., 2019; SENA, 2019).

5. Autocoleta

Nessa perspectiva, surgiram recentemente os procedimentos de autocoleta ou auto-amostragem da mucosa cervicovaginal, que tem como objetivo alcançar o público feminino, que por razões diversas não adere a técnica Papanicolau,

tornando assim possível a execução do rastreamento e diagnóstico do câncer de colo do útero em ampla escala. Essa técnica consiste na coleta do material cervicovaginal pela própria mulher com o auxílio de instrumentos fornecidos, como escovas e *Swabs* que posteriormente são enviados ao laboratório para a execução de um método de diagnóstico de escolha, a exemplo da captura híbrida (YET, et al., 2019; SENE, 2019; WHO, 2020).

A autocoleta cervicovaginal, além de sanar as lacunas oriundas da não adesão ao Papanicolau, apresenta como principais vantagens a privacidade, o tempo e esforço economizados, custo-benefício e conforto, incluindo-se, ainda, a redução do constrangimento, dor e ansiedade (LENIZ, et al., 2013).

Com relação ao conforto, um estudo realizado por Leniz e colaboradores (2013), comparou mulheres chilenas que já eram adeptas ao Papanicolau e que posteriormente realizaram a auto-amostragem acoplado ao teste de diagnóstico de captura híbrida. Dentre as amostras analisadas (1.076 no total), 90% relatou sentir menos desconforto ao realizar a autocoleta em relação ao exame Papanicolau.

Quanto a confiabilidade dos resultados da auto-amostragem, Szarewski e col. (2007) realizaram uma pesquisa comparativa entre o teste de HPV por captura híbrida com obtenção da amostra por autocoleta, o exame citológico cervicovaginal e o teste de HPV por captura híbrida realizado por um clínico. Nesse cenário foram avaliadas 920 mulheres do Reino Unido, sendo observado que para os casos de neoplasias intraepiteliais de alto grau (HSIL). Como resultados, foi verificado que a sensibilidade do teste obtido por auto-amostragem foi igual ao do exame citológico coletado por um profissional, ambos com 81% de sensibilidade. No entanto, o teste de HPV por captura híbrida realizado por um clínico demonstrou 100% de sensibilidade, sendo superior aos dois testes descritos anteriormente. Com relação à especificidade, a autocoleta apresentou 82%, sendo inferior as outras duas técnicas analisadas, citológico 96%; teste de HPV realizado por um clínico 85%.

No grupo de mulheres que foram diagnósticas com neoplasias intraepiteliais de baixo grau (LSIL), a sensibilidade da autocoleta (77%) foi superior ao exame

citológico (48%), no entanto inferior ao teste de HPV realizado por um clínico (80%). A especificidade observada foi de respectivamente 85%, 87% e 97% para a autocoleta, teste de HPV realizado por um clínico e o exame citológico. Além disso, o estudo analisou 5% dos resultados negativos refazendo-os com base nos três grupos testados e em todos foi confirmado o diagnóstico negativo. Com base nisso, o estudo conclui que as divergências encontradas não foram significativas de modo que a autocoleta apresenta-se como uma alternativa viável, as demais metodologias de diagnóstico não possam ser realizadas.

Em contrapartida, uma revisão sistemática desenvolvida por Petignat e col. (2007) concluiu que a auto-amostragem teve sensibilidade inferior quando comparada as amostras obtidas pelos profissionais de saúde, mas que isso não descarta sua possibilidade de utilização como um método alternativo adequado para estudos de transmissão de HPV e testes de vacinas.

Outra revisão sistemática, que também realizou uma comparação entre a técnica de autocoleta e o recolhimento da amostra pelo profissional médico, identificou que embora a auto-amostragem de HPV não possa fornecer um diagnóstico de (pré-) câncer cervical, ele identifica aquelas mulheres em maior risco, associado a isso, a aceitação para a realização do teste foi superior as medidas convencionais. Sugeriu-se que esse fato, pode estar relacionado a maior privacidade e conforto que a autocoleta oferece (YET, et al., 2019).

6. Conclusão

Com base no exposto, a auto coleta cervicovaginal possibilita a identificação de mulheres com lesões intraepiteliais cervicais e, somado a isso, os benefícios da privacidade na realização do exame, como também a facilidade na distribuição de testes em regiões de difícil acesso, tornam essa técnica de grande valia no aumento do alcance do rastreamento do câncer de colo de útero.

Referências:

LORENZI, Noely Paula Cristina. **Autocoleta cervicovaginal no rastreamento do câncer de colo do útero: aceitabilidade, detecção de papilomavírus humano de alto risco oncogênico e pesquisa de biomarcadores**. f. 168. Tese. Doutorado em Ciências pelo Programa de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2019.

MIYASAKI, M. T. A.; BRITO, L. C. A importância do diagnóstico primário de lesões sugestivas de efeito citopático compatível com HPV em colo uterino – Uma breve revisão. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7. 2021.

YET, P. T et al., Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Global Health**, v. 4. 2019.

LEVINSON, W. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 13º AMGH. EUA. 2016

MADIGAN, M. T et al, **Microbiologia de BROCK**. 14ª ed. ARTMED. Porto Alegre. 2016.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASCO). **Rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero**. Editora Comexam. 2017. Disponível:<

<https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/05Z->

[ZDIAGNOSTICOZRASTREIOZEZTRATAMENTOZDOZCANCERZDEZCOLZDEZUTERO.pdf](https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/05Z-ZDIAGNOSTICOZRASTREIOZEZTRATAMENTOZDOZCANCERZDEZCOLZDEZUTERO.pdf)>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Câncer do colo do útero**. 2021. Disponível em:< <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero**. 2º ed. 2016. Disponível em:< http://www.citologiaclinica.org.br/site/pdf/documentos/diretrizes-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero_2016.pdf>.

SENA, Alysson Bastos. **ANÁLISE DO DESEMPENHO DE TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS PARA RASTREIO DE LESÕES PRECURSORAS E DE CÂNCER INVASIVO DE COLO DE ÚTERO**. f. 123. Dissertação. Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Amazonas. Manaus. 2019.

World Health Organization (WHO). **WHO recommendations on self-care interventions. Human papillomavirus (HPV) self-sampling as part of cervical cancer screening**. 2020.

LENIZ, J et al. Auto-amostragem vaginal de HPV entre mulheres não aderentes ao exame de Papanicolaou no Chile. **Saúde pública Méx** , v. 55, n. 2, pág. 162-169, abr. 2013. Disponível em:

<http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000200007&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 30 set. 2021.

SZAREWSKI A, et al. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. **J Med Screen**.v.14, n.1, p.34-42. 2007.

PETIGNAT, P et al. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. **Gynecol Oncol**, v. 105, ed. 2, p. 530-535. 2007.

CONNOLLY, D; HUGHES, X; BERNER, A. Barriers and facilitators to cervical cancer screening among transgender men and non-binary people with a cervix: A systematic narrative review. **Preventive Medicine**, v. 135, 2020.

MENÊSES, M. S. L.; TORALLES, M. B. P.; MENDES, C. M. C. Evolução da técnica de PCR: sua contribuição no diagnóstico da infecção por HPV. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 18, n. 3, p. 361-366, 2019.

PET-Farmácia