



# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Jaqueline Neves Lubianca  
Edison Capp  
organizadores

## Alunos

Affoue Prisca M. Stanislas Yao  
Alexsandro M. da Silva e Silva  
Angelo Croda Chies  
Arthur Bogorny Fiegenbaum  
Artur Fogliato Santana  
Bárbara Ribeiro  
Bruna de Queiroz Correia  
Bruna Mielczarski  
Bruna Rambo  
Bruno Rabolini  
Clara Krummenauer Maraschin  
Débora Marques de Araújo  
Douglas R. da Rosa Pinheiro  
Eduarda Goldani R. Peixoto  
Eduardo Artico  
Eduardo Castelli Kroth  
Eduardo Priesnitz Friedrich  
Eric Marques Januário  
Gabriel Alves Marconi  
Gabriel da Silva  
Gabriel Petrolli  
Gabriela Figueiredo Güntzel  
Gabriela Viana  
Giovanna Sandi  
Giulia Menegon Moura Loureiro  
Graziella Nunes Peixoto  
Guilherme Garcia  
Guilherme Strieder de Oliveira

Marcelo do Prado Malagutti  
Henrique Paz  
Igor Luiz dos Santos Kessler  
Jerry Eduardo de A. de Bairos  
João Pedro Lubianca  
Juliana da Silva Uhlmann  
Juliane Leticia Miranda Cruz  
Kelly Ane Pinto dos Santos  
Laura Lacroix  
Leonardo da Costa Meireles  
Lethicia Campos Ferraro  
Maikson Ferreira Mendes  
Manoella Borges S. Gonçalves  
Manoella Guatimuzim T. da Silva  
Marcelo Bender Angst  
Maria Elisa Soares Machado  
Mariana de Cássia P. Monteiro  
Mariana Marchezan Menezes  
Marilza Vallejo Belchior  
Marina Abs da Cruz Rodrigues  
Matheus Tomazzoni  
Mauro Henrique Lehugeur Gross  
Morgana L. de Souza Carvalho  
Yasmine M. Carneiro Monteiro  
Natália Mainardi  
Nicolas Borba de Lourenço  
Paula Machado Aguiar  
Pedro Carlos Fritscher Júnior  
Roberto Biselo

Rochanne Figini Maciel  
Ronaldo Legati Júnior  
Sarah Maria dos Santos Ahne  
Shanna Luiza de Castro  
Sofia Pacheco  
Stéfani Küster  
Thalia Michele Vier Schmitz  
Victoria Etchart dos Santos  
Vitória Sonda Gazzi  
Yasmim Santana de Almeida  
**Monitores PPSM 2020/1**  
Ana Carolina Tenório de Oliveira  
Bárbara Luiza Bernardi  
Giovanna Sandi Maroso  
Laura Motta Belan  
Letícia Zanotelli Fernandes  
**Professores**  
Adriani Oliveira Galão  
Alberto Mantovani Abeche  
Daniela Vanessa Vettori  
Edimárlei Gonsales Valério  
Jaqueline Neves Lubianca  
Jorge Villanova Biazús  
Márcia Luiza M. Appel Binda  
Maria Celeste Osório Wender  
Ricardo Francalacci Savaris  
Sérgio H. A. Martins Costa  
Solange Garcia Accetta  
Suzana Arehart Pessini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Porto Alegre 2021  
UFRGS

**U58p** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.  
Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2024/1 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Jaqueline Neves Lubianca e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2021.

218p.

ISBN: 978-65-00-23400-8

E-Book: 978-65-00-23394-0

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Lubianca, Jaqueline Neves, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
FAMED – UFRGS  
Rua Ramiro Barcellos, 2400/2º andar  
CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS  
E-mail: dgo@ufrgs.br

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Apoio: CESGO - Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia/HCPA

Imagens da capa: [www.pexels.com](http://www.pexels.com) por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyán Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

## **Câncer de colo uterino: uma revisão narrativa**

*Clara Krummenauer Maraschin  
Vitória Sonda Gazz  
Rochanne Figini Maciel  
Stéfani Küster  
Lethicia Campos Ferraro  
Letícia Zanotelli Fernandes  
Suzana Arehart Pessini*

O exame para rastreamento de câncer de colo do útero, citopatológico de colo uterino ou exame de Papanicolaou, foi validado em 1943. No Brasil, em 1984, por meio do Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher que a introdução e o incentivo à coleta de material para o exame citopatológico foram implantados como procedimentos de rotina nos serviços básicos de saúde. Em 1998, na tentativa de expandir suas ações em todo o território brasileiro e para unificar suas ações de atendimento e monitoramento, o governo criou o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero. Mais recentemente, em 2014, buscando uma contribuição relevante para as ações de prevenção do câncer do colo do útero, o Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), iniciou a campanha de vacinação de meninas adolescentes contra o papilomavírus humano (HPV). Apesar de todos os avanços alcançados, reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero ainda é um desafio enfrentado pelo governo brasileiro (1).

Uma vez que o câncer do colo do útero é uma doença comum associada a uma mortalidade significativa, o rastreamento ativo e o tratamento eficaz resultam em benefícios além daqueles obtidos por meio do tratamento da doença sintomática (2). A estratégia atual para integrar organização, planejamento e execução de ações e de serviços de saúde para o controle de doenças, entre elas o câncer do colo do útero, é com base

nas Regiões de Saúde, que são aglomerados de territórios ou municípios vizinhos. Uma vez que estes grupos são definidos, prevê-se a implementação de Redes de Atenção à Saúde, que são organizações responsáveis por colocar os cuidados primários como a principal porta de entrada de pessoas no sistema de saúde. Assim, a compreensão das diretrizes para a detecção precoce do câncer do colo do útero entre os profissionais é fundamental, pois é papel da atenção básica desenvolver ações para prevenção e detecção precoce do câncer do colo do útero por meio de seu rastreamento. Ações especializadas, por outro lado, fazem parte da atenção secundária e terciária. Faz parte da unidade secundária, no caso do câncer do colo do útero, a confirmação do diagnóstico e o tratamento ambulatorial das lesões precursoras de câncer (1).

Anualmente, existem cerca de meio milhão de casos de câncer do colo do útero em todo o mundo, e 85% deles ocorrem em países de baixa e média renda. Em países de alta renda, com programas de rastreio sistemáticos, a incidência e a mortalidade por câncer do colo do útero parecem estar caindo. O câncer do colo do útero é a quarta principal causa de morte por câncer em mulheres, responsável por 10% de todos os cânceres femininos (3–5). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, a estimativa da incidência de novos casos de câncer do colo do útero em mulheres é de 16.590 em 2020. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina (atrás apenas do câncer de mama e do câncer colorretal), e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (6).

O teste de Papanicolaou (citopatológico de colo uterino) é utilizado em programas de rastreamento para reduzir a incidência e a mortalidade por câncer do colo do útero, embora a doença ainda ocorra em mulheres que comparecem ao rastreamento (2,3). Com a relação estabelecida entre câncer do colo do útero e infecção persistente com tipos HPV de alto risco (HPV-AR), a avaliação de um teste para detecção de DNA de HPV como método alternativo de triagem e seu desempenho periódico é extremamente importante (6–9).

## Fatores de risco

A principal causa do câncer de colo do útero é a infecção pelo HPV. Por conseguinte, a vasta maioria dos fatores de risco para esta doença estão associados à infecção por HPV e a sua consequente resposta imune. Com isso em mente, os fatores de risco incluem a idade precoce da iniciação sexual, múltiplos parceiros sexuais, parceiro sexual de alto risco, imunossupressão (por exemplo, após transplante de órgão ou doenças de imunodeficiência como o HIV), história de infecção sexualmente transmissível, história de displasia vulvar ou vaginal relacionada ao HPV, não comparecimento aos rastreios e pouco rastreamento em países com programas de rastreio cervical estabelecidos (10). Referente ao estado imunológico de mulheres, é importante mencionar que as pessoas infectadas com o HIV estão em maior risco de infecção por HPV em idade precoce (13-18 anos) e em elevado risco de câncer cervical (11).

Ainda, descobriu-se que o fumo do tabaco é um fator de risco importante para o câncer cervical e suas lesões precursoras. O status de tabagismo, duração e quantidade fumada foram associados ao dobro do risco de lesão de alto grau e carcinoma após o ajuste para o estado de HPV. É importante notar que a suspensão do tabagismo foi associada a uma redução de duas vezes do risco (12).

## Prevenção primária

A prevenção primária do câncer de colo de útero consiste em evitar a infecção por HPV, através da monogamia mútua referente a relações sexuais, ausência de atividade sexual ou uso de preservativos. É bom mencionar que o último não oferece 100% de proteção, mas pode prevenir a infecção por HPV.

A estratégia chave para a prevenção primária eficaz do câncer de colo de útero depende da vacinação para HPV: em países onde pelo menos 50% das mulheres elegíveis foram vacinadas, infecções por HPV 16 e 18 diminuíram quase 70% (13). Três vacinas são eficazes na prevenção da infecção por HPV: 1 - uma vacina bivalente (cobre HPV-16 e HPV-18); 2 - uma vacina quadrivalente (em adição ao HPV-16 e HPV-18, abrange também o HPV-6 e HPV-11); e 3 - uma vacina nonavalente, aprovada em 2014, que abrange mais cinco genótipos de HPV-AR. As vacinas bivalentes e quadrivalentes proporcionam uma proteção cruzada limitada contra aproximadamente 30% dos

casos de câncer de colo do útero causados pelos genótipos HPV, outros que não HPV-16 e HPV-18 (14,15). Por outro lado, a vacina nonavalentes cobre aproximadamente 20% mais infecções pelo HPV-AR causadas por cinco genótipos HPV adicionais (16). O Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização (ACIP) dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) prescrevem a administração da vacina a mulheres com idades entre 9-26 anos (17,18). O Painel e a ACIP defendem a vacinação de meninas antes de atingirem a idade em que as chances de exposição ao HPV são maiores. No entanto, muitas mulheres recebem a vacina quando já estão mais velhas e/ou após exposição viral (19).

No Brasil, a vacina contra o HPV chegou em 2006, mas foi apenas em 2014 que se tornou disponível para a rede pública. Inicialmente, apenas meninas de 11 a 13 anos foram vacinadas no sistema público de saúde brasileiro, chamado Sistema Único de Saúde (SUS). Atualmente, as versões gratuitas podem ser aplicadas a adolescentes até 14 anos - a partir de 11 anos para meninos e 9 anos para meninas. Na rede privada, por outro lado, a vacinação acontece dos 9 aos 45 anos de idade (20). O agente imunizante disponível no SUS é o quadrivalente. Na rede privada, o bivalente também está disponível e é recomendado às mulheres a partir dos 9 anos sem limite superior de idade. Os homens também podem recebê-la (20).

É interessante mencionar que o calendário de vacinação é o mesmo para os três tipos de vacinas: antes dos 15 anos, são aplicadas duas doses com um intervalo de 6 a 12 meses entre elas. Após os 15 anos, são aplicadas em três doses: a segunda é aplicada após dois meses, e a terceira, após seis meses da primeira (20).

Em 2017, em todas as microrregiões brasileiras, verificou-se que a cobertura vacinal adequada era significativamente mais elevada para a primeira dose (entre 91,8 e 159,2%) em comparação com a segunda, a qual havia claramente menos cobertura (entre 7 e 79,9%). Esse cenário está associado à heterogeneidade no que diz respeito ao grau de urbanização. Ou seja, embora a vacina contra o HPV esteja disponível no programa de imunização brasileiro pelo SUS, os resultados apontam para uma dificuldade em conseguir uma cobertura vacinal adequada (21).

## Prevenção secundária

O Papanicolaou é o teste original de rastreio cervical e representa, hoje em dia, uma grande ferramenta para detectar o câncer de colo de útero, apesar de não a principal. Em quatro ensaios europeus controlados e randomizados, o rastreio baseado em HPV proporcionou maior proteção contra câncer de colo de útero, além de ter sido mais eficaz na detecção de pré-cânceres cervicais em comparação a citologia (22).

## Rastreamento

A maioria dos casos de câncer cervical ocorre em pacientes que nunca foram rastreadas ou que foram rastreadas de forma inadequada. Além disso, estima-se que 10% não foram rastreadas nos 5 anos anteriores ao diagnóstico e também que 50% das mulheres nas quais foi diagnosticado câncer do colo do útero nunca fizeram exame de citologia cervical (19).

No Brasil, o rastreamento populacional para câncer de colo do útero é recomendado como prioridade para mulheres de 25 a 65 anos, com periodicidade de três anos, após dois exames normais consecutivos, no intervalo de um ano. As recomendações da Sociedade Americana de Câncer (ACS) estão de acordo com as diretrizes brasileiras quanto à faixa etária em que o rastreamento deve ser feito. A sugestão da ACS é que todas as mulheres devem iniciar o rastreamento para essa neoplasia aos 25 anos e experimentar o teste de HPV primário a cada 5 anos até os 65 anos. Se o teste de HPV primário não estiver disponível, as pacientes devem ser avaliadas com co-teste (teste de HPV em combinação com citologia) a cada 5 anos, ou citologia apenas a cada 3 anos. (23) É sugerido pela Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA (USPSTF) e ACOG que o rastreamento do câncer cervical em pacientes com idade entre 21 e 29 anos deve ser feito a cada 3 anos apenas com citologia cervical. No entanto, para aqueles com idade entre 30 e 65 anos, a recomendação é a triagem a cada 3 anos apenas com citologia cervical, a cada 5 anos apenas com o teste de HPV-AR ou a cada 5 anos com co-teste. Mulheres com menos de 30 anos não devem ser submetidas a co-teste (19, 24).

Em relação à idade recomendada para início do rastreamento, segundo as diretrizes brasileiras de rastreamento do câncer do colo



do útero e da ACS, o rastreamento em mulheres menores de 25 anos não está indicado, por não ter impacto na redução da mortalidade ou incidência da doença e também porque o início precoce representaria um aumento no diagnóstico de lesões de baixo grau, que têm grande probabilidade de regredir. Além disso, aumentaria significativamente as colposcopias e a possibilidade de tratamento excessivo, promovendo um risco elevado de morbidade obstétrica e neonatal em gestações futuras (23). É importante mencionar que quando o exame é realizado em pacientes menores de 21 anos, USPSTF e ACOG têm as mesmas contra-indicações apresentadas acima.(19,24) Ainda, o exame citológico cérvico-vaginal só deve ser realizado em mulheres que já tiveram atividade sexual. Dados da Integradora de Registros Hospitalares de Câncer do Brasil, de 2007 a 2011, mostram que a incidência do câncer invasivo do colo do útero em mulheres de até 24 anos é muito baixa e o rastreamento é menos eficiente para detectá-lo.

Mulheres com 30 anos ou mais, cujo histórico médico inclui rastreamento de citologia cervical negativo e resultados negativos de teste de HPV de alto risco, são consideradas como tendo um risco muito baixo de desenvolver neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC 2 e NIC 3) nos próximos 4-6 anos (19).

Em pacientes com mais de 64 anos que nunca realizaram exame citopatológico, devem ser realizados dois exames a cada um a três anos. Se ambos os testes forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de outros testes.

A triagem de mulheres com vírus HIV ou imunossuprimidas é uma situação especial. Devido à reduzida defesa imunológica, essas mulheres são mais vulneráveis às lesões precursoras do câncer cervical. Nesse contexto, o exame deve ser realizado logo após o início da atividade sexual, anualmente, após dois exames normais consecutivos realizados em intervalos semestrais. Mulheres que se submeteram à histerectomia total por outros motivos que não o câncer cervical e suas lesões precursoras não devem ser incluídas no rastreamento. Em gestantes, o rastreamento deve seguir as recomendações de frequência e faixa etária das demais mulheres, pois as gestantes correm o mesmo risco que as não gestantes de ter câncer do colo do útero ou lesões precursoras.

É uma recomendação que as mulheres, que têm resultados de testes de triagem negativos anteriores adequados e uma história negativa de NIC 2 ou superior, parem de fazer o rastreamento após os 65 anos. Os resultados de testes de triagem negativos anteriores convenientes são estipulados como três resultados citológicos negativos consecutivos ou dois resultados negativos do exame nos últimos 10 anos, sendo o exame mais recente realizado nos últimos 5 anos (19). Pacientes com história de NIC 2, NIC 3 ou adenocarcinoma in situ devem manter o rastreamento por um total de 20 anos após regressão espontânea ou manejo apropriado de NIC 2, NIC 3 ou adenocarcinoma in situ, mesmo se o rastreamento exceder 65 anos (23). Mulheres na pós-menopausa que não têm história de diagnóstico ou tratamento de lesões precursoras de câncer cervical têm baixo risco de desenvolver câncer. O rastreamento citológico em mulheres na menopausa pode gerar resultados falso-positivos induzidos por atrofia secundária ao hipoestrogenismo, o que pode causar procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários. Portanto, o acompanhamento deve levar em consideração o histórico de exames da mulher.

O estabelecimento de um programa de rastreamento de base populacional com o intervalo de rastreamento ideal envolve custos consideráveis de infraestrutura, força de trabalho e equipamentos, o que pode ser uma barreira para implementação em países de baixa e média renda. Triagem com distância entre coletas menor que 3 anos traz poucos benefícios, além de gerar aumento de danos, que inclui procedimentos adicionais, avaliação e tratamento de lesões transitórias (24). Independentemente da frequência do rastreamento do câncer do colo do útero, é papel dos serviços de saúde conscientizar as mulheres de que suas consultas anuais ainda são recomendadas, mesmo para mulheres curadas e mesmo que o rastreamento da neoplasia não seja feito em todas as consultas (19). A coleta do teste HPV-AR tem a possibilidade de ser coletada pelo paciente em casa e após ser encaminhada ao local apropriado para análise. Essa situação representa uma grande vantagem do HPV-AR em relação à citologia, uma vez que a autocoleta poderia auxiliar no rastreamento, aumentando as taxas de rastreamento em populações que hoje não são tão frequentemente incluídas neste processo (24).

O padrão de rastreamento predominante no Brasil é o oportunista, ou seja, as mulheres procuram os serviços de saúde por outros motivos e acabam sendo examinadas. Por conta disso, aproximadamente um quarto dos exames realizados estão fora da faixa etária e cerca da metade deles com intervalos menores que o necessário. Portanto, existem mulheres com acompanhamento além do necessário, embora, infelizmente, algumas mulheres nunca tenham feito um rastreamento (1). Mulheres que são informadas incorretamente de que têm uma lesão podem ter seu colo do útero examinado ou podem ser submetidas a cirurgias desnecessárias (25).

## Citologia

A citologia, também conhecida como citologia esfoliativa, é a base das recomendações para o rastreamento do câncer do colo do útero (1,26). A visualização do colo do útero é realizada com o uso de um espécúlo, e o material é coletado com uma espátula e/ou uma escova. O local onde a amostra será depositada depende da técnica utilizada (25). A presença de células metaplásicas ou células endocervicais na coleção tem sido considerada um indicador da qualidade da amostra por pertencer à Junção Escamocolunar (JEC), um lugar onde quase todos os cânceres cervicais estão localizados (1).

Este exame é baseado na avaliação da morfologia citológica de células cervicais esfoliadas e verifica se as células do colo do útero estão anormais. A presença de células anormais pode indicar alterações pré-cancerosas e necessita de investigação adicional (25).

De acordo com a diretriz brasileira, o sistema padrão para relatar diagnósticos é o Sistema de Classificação Bethesda. Nesse sistema, os esfregaços são relatados como negativos para lesão intraepitelial ou malignidade; células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US); células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL); lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL); carcinoma de células escamosas; células glandulares atípicas (ACG); adenocarcinoma *in situ* (AIS); ou adenocarcinoma (1).

### ***Citologia Convencional (CC)***

O exame citopatológico, também conhecido como Teste de Papanicolaou, é o método mais difundido em todo o mundo para o rastreamento e investigação de lesões precursoras do câncer cervical. Na CC, a amostra coletada é aplicada em lâmina de vidro (25). A vulnerabilidade dos resultados a erros de coleta, preparação da lâmina e subjetividade na interpretação dos resultados podem comprometer sua sensibilidade e especificidade. Apenas 20% do material coletado pelo método convencional é transferido para a lâmina; o restante, que fica preso aos instrumentos utilizados na coleta, é descartado (26). É uma técnica importante por ter conseguido diminuir a mortalidade de 44 para 8 casos por 100 mil mulheres entre 1947 e 1973 em países com alta qualidade de programas de assistência (27).

Um único teste de Papanicolaou pode ter sensibilidade relativamente baixa, embora em citologia repetida a sensibilidade seja maior. No rastreamento do câncer, é importante que o teste tenha alta sensibilidade, porque a alta taxa de resultados falso-negativos é um grande problema. Ademais, existem outras preocupações em relação ao exame de Papanicolaou, como a variação considerável na organização e implementação do rastreamento do câncer do colo do útero, além de infraestrutura e recursos na atenção à saúde insuficientes (25).

### ***Citologia em meio líquido (CML)***

A citologia em meio líquido surgiu na década de 1990 e seu desenvolvimento foi uma tentativa de diminuir as lacunas da citologia convencional, promovendo o uso de lâminas mais limpas, sem sobreposições de células ou outros elementos obscuros (27). Nessa técnica, a amostra coletada é depositada em uma solução conservante e é realizada pela suspensão das células do material coletado em um meio de fixação líquido, teoricamente oferecendo uma amostra mais representativa (25,26). O número de células na CML é considerado ideal, já que quando é acomodado no recipiente, quase todas as células coletadas são transferidas para o meio.

A CML apresenta algumas desvantagens como os altos custos necessários para os equipamentos e sua manutenção, bem como o preparo da equipe para interpretar um novo aspecto

morfológico celular diferente do CC, o que pode levar a um maior número de esfregaços com atipia. Isso se deve ao fato de que células metaplásicas atróficas e imaturas podem ser erroneamente reconhecidas como células atípicas se não forem devidamente interpretadas com essa técnica (27).

Dentre as vantagens, além de apresentar menor número de resultados falso-negativos, diversos estudos mostram que esse método tem um bom desempenho na detecção desses resultados. A preservação celular com melhor qualidade da amostra facilita a leitura e reduz o tempo do exame em 30% (26). Além disso, a presença de 100% da amostra coletada em um líquido fixador com possibilidade de realização de testes histoquímicos, testes de biologia molecular e novos exames, utilizando a mesma amostra caso seja necessário, é um benefício significativo (27). Há também uma redução evidente do número de hemácias, exsudato inflamatório, muco e preparo de lâminas sem a necessidade de nova convocação do paciente (26).

Em geral, a maioria dos estudos concorda que há menos citologias insatisfatórias com CML. Possíveis explicações para a maior sensibilidade da CML estão relacionadas à melhora na coleta de amostras devido ao intenso número de células que são liberadas no meio líquido. Na CML, ocorre diminuição dos elementos obscuros, permitindo a detecção de células atípicas que, no esfregaço convencional, podem não estar presentes. Além disso, a preservação das células permite uma melhor categorização da amostra (26).

Apesar de todos os benefícios que a CML apresenta, esse método não é o mais utilizado no Brasil devido ao seu alto custo, apesar de ter sido incorporado recentemente no Sistema Único de Saúde (SUS).

### ***Teste de HPV***

Embora o principal rastreamento do câncer de colo de útero tenha sido tradicionalmente baseado na citologia, dada a forte relação entre a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e a carcinogênese cervical, o teste do HPV foi proposto como um teste de rastreamento alternativo (25,28), Duzentos tipos diferentes de HPV foram descobertos e, desses, cerca de 51 tipos estão associados a

lesões benignas, pré-cancerosas ou cancerosas (29). O câncer cervical é causado em mais de 90% dos casos por HPV de alto risco, os tipos 16 e 18. Embora uma alta proporção de mulheres sexualmente ativas estejam infectadas com algum tipo de papilomavírus humano aos 25 anos, a maioria das infecções resolve-se espontaneamente (26).

Portanto, o teste do HPV passou a ser considerado uma alternativa para a citologia (28). As técnicas de rastreamento baseadas no teste de DNA do HPV têm gerado esperanças por uma melhor prevenção da doença e pela redução da alta mortalidade do câncer cervical. A expectativa é aumentar a implementação da vacina contra o HPV e a aplicação do teste do HPV como teste de rastreamento primário (28,30).

O rastreamento primário do HPV aumentou a detecção de NIC 3+ e é menos provável de perder casos de NIC 2+ e NIC 3+ (25,26). As desvantagens incluem que esses testes levam a mais encaminhamentos desnecessários e têm baixa especificidade. Isso ocorre porque apenas uma pequena proporção de infecções por HPV inicia um processo oncogênico que acabará por levar ao desenvolvimento de NIC e câncer invasivo (25).

Atualmente, não existe um padrão ouro para a tipagem do HPV e o método deve ser escolhido para fins clínicos com base em suas vantagens e desvantagens (31). É essencial que o teste a ser utilizado ofereça um equilíbrio ideal entre a sensibilidade e a especificidade para detecção de neoplasia intraepitelial cervical para minimizar procedimentos de acompanhamento redundantes ou excessivos (32).

A principal técnica representativa das tecnologias moleculares para detecção do DNA do HPV são as reações em cadeia da polimerase (PCR) (25).

## **Comparação**

Os esfregaços convencionais têm sido gradualmente substituídos por métodos baseados em líquidos nos últimos 10 anos (31). Vários autores demonstraram as vantagens da CBL em relação à CC para exames cervicais (30). Ao comparar os exames CC e CBL, um estudo encontrou a presença do elemento JEC

em 22% das citologias convencionais e 84% das citologias em meios líquidos, o que dá significado estatístico quando falamos sobre a qualidade. Em diagnósticos atípicos, 3% correspondem a citologias convencionais e 10% a citologias em meios líquidos, sendo elas em células escamosas de significância indeterminada. No mesmo estudo, descobriram que 5,3% dos casos considerados negativos em CC, na CBL, eram positivos. Além disso, as taxas de falsos positivos foram de 28,4% para citologia convencional e 26,3% para citologia líquida, e as taxas de falsos negativos foram de 20% para citologia convencional e 17,6% para citologia líquida, não mostrando diferença significativa na última análise entre os dois métodos (26). O CBL tem sido referido como o método de desempenho superior porque proporciona melhor representação celular, com maior sensibilidade para a detecção de lesões, em comparação com a metodologia convencional (30).

Sem dúvida, uma das alternativas mais estudadas para a triagem citológica cervical é o teste de DNA HPV. Além disso, o papel do teste de HPV já foi estabelecido e seu uso já alcançou amplo reconhecimento em certas áreas, como a triagem de esfregaços de Papanicolaou com alterações de células escamosas atípicas (esfregaços ASCUS) e acompanhamento após o tratamento (33). Quando se faz uma comparação entre HPV-AR e citologia, o rastreamento primário de HPV-AR provou detectar taxas mais altas de CIN 3+ no rastreamento do primeiro ciclo em comparação com a citologia. Por outro lado, os testes de competição não mostraram um aumento inicial da detecção do NIC 3+. Entretanto, as estratégias de triagem de HPV-AR resultaram em taxas mais altas de falso-positivo e colposcopia do que a citologia, o que poderia culminar em mais tratamentos com danos potenciais (24).

Para detectar precursores do câncer do colo do útero, o HPV provou ser mais sensível do que os testes citológicos baseados em líquidos através de uma variedade de estudos (31). Esta sensibilidade mais elevada é significativa para um teste de triagem, pois diminui os resultados falsos negativos. Assumindo que o HPV também identifica lesões mais progressivas, não detectáveis pela citologia, espera-se que a triagem baseada no HPV culmine em uma menor incidência e mortalidade por câncer do colo do útero. A especificidade, por outro lado, é significativamente maior

para a citologia do que para o PCR. Tem sido apresentado que a especificidade do teste de HPV é relacionada à idade e maior em mulheres idosas, algo que deve ser considerado ao avaliar a relação custo-benefício do teste de HPV, o que pode ter implicações de custo devido ao encaminhamento de um grande número de mulheres com resultados falso positivos para colposcopia (33).

Para cada 1000 mulheres selecionadas, cerca de 20 delas terão mudanças pré-cancerosas e 980 não terão. Para estas 20 mulheres que terão mudanças pré-cancerosas, o teste Papanicolaou identifica 15 das mulheres, mas falhará 5, e o teste HPV identifica corretamente 18 destas mulheres, mas falhará 2. Para estas 980 mulheres que não terão mudanças pré-cancerosas, o teste Papanicolaou identifica corretamente 885 mulheres, mas 95 serão informadas incorretamente que têm uma lesão, e o teste HPV identifica corretamente 881 mulheres, mas 99 não serão informadas corretamente (25).

O PCR é mais caro do que a citologia, mas seu custo tem diminuído. O investimento em massa em testes poderia até mesmo tornar a triagem sorológica mais barata do que a triagem citológica. Embora seja provável, não se pode argumentar que a sensibilidade transversal superior dos testes de HPV certamente significará superioridade dentro de um ambiente de triagem cervical real, mesmo que seja provável (33).

## Diagnóstico

O câncer cervical é uma doença de desenvolvimento lento, que pode ou não apresentar sintomas em seus estádios iniciais. Em casos mais avançados, pode ocorrer sangramento vaginal intermitente ou após relações sexuais, corrimento purulento devido à necrose e dor abdominal associada a queixas urinárias ou intestinais. O diagnóstico é feito por biópsia (6,34).

## Estadiamento

Considerando a acessibilidade dos países de baixa e média renda, o estadiamento clínico é preferido ao estadiamento cirúrgico. O sistema FIGO não inclui o status dos linfonodos até sua versão publicada em 2019 (Quadro 1) (35).



## Tratamento

O tratamento depende do estágio e das condições clínicas da FIGO. O tratamento cirúrgico pode ser indicado nos estádios IA1-IIA1 da doença e a quimiorradiação simultânea é o tratamento mais indicado para os estágios IB2-IV. A quimiorradiação simultânea padrão inclui radiação externa e braquiterapia intracavitária (36).

Quadro 1. FIGO estadiamento do câncer de colo de útero.

Estadiamento FIGO		Descrição
I		As células cresceram da superfície do colo de útero para os tecidos mais profundos. O tumor não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para os outros órgãos.
	IA	Existe uma quantidade muito pequena de doença que pode ser visualizada apenas sob microscópio. O tumor não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos
	IA1	O tumor só pode ser visualizado sob um microscópio e tem e tem até 3mm de profundidade, não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IA2	O tumor só pode ser visualizado com microscópio, tem mais que 3 mm e até 5 mm de profundidade, não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB	Isso inclui o tumor em estágio I, que tem mais de 5 mm de invasão, mas ainda está limitado ao colo do útero. Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB1	O tumor tem mais de 5 mm de profundidade e pode ter até 2 cm de diâmetro, mas não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB2	O tumor é maior que 2 cm e até 4 cm de diâmetro, mas não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB3	O tumor é maior que 4 cm de diâmetro e está limitado ao colo do útero. Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.

Fonte: Fonte: Bathla N, Berek JS, Fredes MC et al. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri". Int J Gynecol Obstet 2019;147:279-80

Quadro 1. FIGO estadiamento do câncer de colo de útero (continuação).

Estadiamento FIGO		Descrição
II		O tumor cresceu além do colo do útero e do útero, mas não invadiu as paredes da pelve ou a parte inferior da vagina. Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIA	O tumor cresceu além do colo do útero e do útero e atingiu a vagina, mas não se espalhou para os tecidos próximos ao colo do útero (paramétrio). Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIA1	O tumor não é maior tem até 4 cm no maior diâmetro. Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIA2	O tumor é maior que 4 cm. Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIB	O tumor cresceu além do colo do útero e se espalhou para os tecidos próximos ao colo do útero (paramétrio). Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
III		O tumor invadiu a parte inferior da vagina ou as paredes da pelve. Pode estar bloqueando os ureteres (tubos que transportam a urina dos rins para a bexiga. Pode (ou não) ter se espalhado para os linfonodos próximos, mas não se disseminou para outros órgãos.
	IIIA	O tumor se espalhou para a parte inferior da vagina, mas não para as paredes da pelve. Mas não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIIB	O tumor cresceu nas paredes da pelve e/ou está bloqueando um ou ambos os ureteres, causando problemas nos rins (hidronefrose). Mas não se espalhou para os linfonodos próximos, nem se espalhou para outros órgãos.
	IIIC	O tumor pode ser de qualquer tamanho. Os exames de imagem ou uma biópsia mostram que se espalhou para os linfonodos pélvicos próximos (IIIC1) ou linfonodos para-aórticos (IIIC2). Mas não se espalhou para outros órgãos.
IV		O tumor invadiu a bexiga ou reto ou se disseminou para outros órgãos, como pulmões e ossos.
	IVA	O câncer se espalhou para a bexiga ou reto ou está crescendo além da pelve.
	IVB	O tumor se espalhou para outros órgãos além da área pélvica, como linfonodos distantes, pulmões ou ossos.

Fonte: Fonte: Bathla N, Berek JS, Fredes MC et al. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri". Int J Gynecol Obstet 2019;147:279-80

Quando o diagnóstico for de câncer de colo uterino estágio IA1 sem invasão do espaço linfovascular (IELV), o risco de metástase linfonodal corresponde a menos de 1% e a abordagem de manejo inclui conização para mulheres que desejam preservar a fertilidade ou histerectomia extrafascial se a fertilidade não diz respeito ao paciente (36).

Considerando os estágios IA1 com IELV, IA2 e IB1, o tratamento padrão é histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral e, para as mulheres que desejam preservar a fertilidade, a traquelectomia radical e a linfadenectomia são opções (37).

### **Orientação e prognóstico**

As recomendações comuns de pós-tratamento incluem a educação dos pacientes sobre os sintomas potenciais, a obtenção do histórico e o exame clínico em intervalos de acompanhamento de rotina. Como as recidivas centrais isoladas são potencialmente curáveis, o acompanhamento clínico após o tratamento é importante. Os pacientes devem ser acompanhados a cada três meses durante os primeiros dois anos, a cada seis meses durante os anos de três a cinco, e depois anualmente. As imagens de rotina não são indicadas. Na revisão sistemática, a doença recorrente assintomática foi detectada através de exame físico (29%-71%), radiografia de tórax (20%-47%), TC (0%-34%) e citologia de cúpula vaginal (0%-17%) (34).

A citologia frequente da cúpula vaginal não melhora significativamente a detecção de recidiva precoce de doenças (34). De acordo com estatísticas da American Cancer Society, a taxa de sobrevivência de cinco anos considerando a Etapa IB é de 80%, Estadio IIA, 63%, Estadio IIB, 58%, Estadio, 30% e Estadio IVA, 16% (38).

### **Suporte aos pacientes durante o tratamento**

Em todas as etapas do diagnóstico e tratamento do câncer cervical, é importante avaliar e tratar adequadamente a dor e outros sintomas. A fim de identificar e prevenir possíveis riscos de infecção, as mulheres submetidas à radioterapia e/ou quimioterapia precisarão de contagens sanguíneas regulares e testes de função

renal e hepática. Além disso, muitos pacientes com câncer apresentam perda de sangue moderada a severa e desnutrição crônica, mas isso pode ser melhorado por uma dieta saudável e pelo fornecimento de suplementos de ferro e folato (39).

## Conclusão

O câncer de colo uterino é evitável, no entanto, consiste em um problema de saúde pública global. A Organização Mundial da Saúde (OMS), com o apoio da International Gynecologic Cancer Society (IGCS) e da European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), enfrenta o desafio de eliminá-lo. As metas até 2030 são: vacinação de 90% das meninas de até 15 anos, triagem com testes de alto desempenho em 70% das mulheres de 35-45 anos, tratamento de 90% das mulheres com lesões pré-invasivas ou câncer cervical. Ressalta-se que os profissionais de saúde são responsáveis pela promoção de eventos de conscientização e a sociedade deve estar unida neste propósito.

## Referências

1. José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo de útero. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. 2016. 2ª ed.
2. Papanicolaou GN, Traut HF. The Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of the Uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1941;42(2).
3. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*. 1987;1(8544):1247–9.
4. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2675–86.
5. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2640–8.
6. Ministério da Saúde [Internet]. Câncer do colo do útero [cited 2020 Aug 14]. Instituto Nacional de Câncer (INCA) Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-uterio>.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890–907.

8. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah K v. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244–65.
9. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 90: Human Papilloma viruses. Lyon, France: IARC Press, 2007.
10. Sultana F, English DR, Simpson JA, Brotherton JM, Drennan K, Mullins R, et al. Rationale and design of the iPap trial: a randomized controlled trial of home-based HPV self-sampling for improving participation in cervical screening by never- and under-screened women in Australia. *BMC Cancer.* 2014;14:207.
11. Olorunfemi G, Ndlovu N, Masukume G, Chikandiwa A, Pisa PT, Singh E. Temporal trends in the epidemiology of cervical cancer in South Africa (1994–2012). *Int J Cancer.* 2018;143(9):2238–49.
12. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet.* 2019;393(10167):169–82.
13. Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):565–80.
14. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):475–87.
15. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16–26 years. *J Infect Dis.* 2009;199(7):926–35.
16. Chatterjee A. The next generation of HPV vaccines: nonavalent vaccine V503 on the horizon. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(11):1279–90.
17. Petrosky E, Bocchini Jr. JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(11):300–4.
18. Committee Opinion No. 641: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e38–43.
19. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e111–30.

20. Instituto Nacional do Câncer (INCA) – Ministério da Saúde. Quem pode ser vacinado contra o HPV? Available from: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/quem-pode-ser-vacinado-contr-o-hpv#:~:text=Meninas%20de%209%20a%2014,%2C%202%20e%206%20meses>.
21. Moura LL, Codeco CT, Luz PM. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: spatial and age cohort heterogeneity. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;24:e210001.
22. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383(9916):524–32.
23. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321–46.
24. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320(7):687–705
25. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Plano de Ação para Redução da Incidência e Mortalidade por Câncer do Colo do Útero. 2010. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero.
26. Santos L, Silvério A dos S, Messoria M. Comparação do Desempenho da Citopatologia Convencional e Citologia em Meio Líquido na Detecção de Lesões: revisão sistemática. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde.* 2014;
27. Stabile SA, Evangelista DH, Talamonte VH, Lippi UG, Lopes RG. Comparative study of the results from conventional cervico-vaginal oncotic cytology and liquid-based cytology. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(4):466–72.
28. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):177–83.
29. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1606–13.
30. Costa MO, Heraclio SA, Coelho A v, Acioly VL, Souza PR, Correia MT. Comparison of conventional Papanicolaou cytology samples with liquid-based cervical cytology samples from women in Pernambuco, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(9):831–8.

31. Bigras G, de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer*. 2005;93(5):575–81
32. Golfetto L, Alves E v, Martins TR, Sincero TCM, Castro JBS, Dannebrock C, et al. PCR-RFLP assay as an option for primary HPV test. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(5):e7098.
33. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008587.
34. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M, Gynecology Cancer Disease Site G. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):528–35.
35. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):129–35.
36. Bermudez A, Bhatla N, Leung E. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 2:S88-95.
37. Pareja R, Rendon GJ, Vasquez M, Echeverri L, Sanz-Lomana CM, Ramirez PT. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):574–80.
38. World Health Organization (WHO). *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*. 2nd ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2014.
39. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):3–10.