

Prevenção do cancro do colo do útero

TERESA ALVES*

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo o cancro do colo do útero é a terceira causa de morte por cancro na mulher e a principal causa nos países em desenvolvimento. Nestes, a mortalidade atinge cerca de 200.000 mulheres sendo ainda responsáveis por 80% dos 370.000 novos casos mundiais. Estima-se também que nestes só 5% das mulheres foram submetidas ao rastreio nos últimos cinco anos, tendo os países desenvolvidos uma cobertura pelo rastreio de 40 a 50%¹.

A incidência do cancro cervical nos Estados Unidos diminuiu de 14,2 novos casos por 100.000 mulheres em 1973 para 7,8 novos casos por 100.000 mulheres em 1999. Apesar desta diminuição na incidência o cancro cervical continua a ser a décima causa de morte por cancro². O objectivo do *Healthy People 2010* é obter uma taxa de mortalidade de duas mortes por 100.000 mulheres que desde 1998 se mantém em três mortes por 100.000.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Na implementação de qualquer programa de prevenção há que ter em conta os factores de risco conhecidos de modo a poder intervir. Os factores de risco, directa ou indirectamente, relacionados com o cancro cervical são:

- Comportamento sexual – está actual-

mente demonstrado que a idade da primeira relação, a sua frequência, a existência de múltiplos parceiros sexuais e a diversidade de contactos sexuais destes aumentam a probabilidade da existência de cancro cervical.

- Paridade e idade da primeira gravidez – a influência da idade da primeira gravidez, assim como da paridade, só indirectamente se podem relacionar com o aumento do risco, pois dependem do comportamento sexual da mulher, como referido anteriormente. Não parece haver qualquer relação risco/idade da menarca.

- Tabagismo – embora a nicotina não seja considerada um agente causal, o tabaco predispõe as mulheres ao desenvolvimento do cancro cervical por baixar o seu limiar de imunidade a nível celular³.

- Métodos contraceptivos – o tipo de método contraceptivo utilizado pode ter uma influência protectora – preservativo, ou adversa – anticoncepcional oral (ACO). Vários estudos recentes relacionam o aumento do risco de neoplasia cervical com o uso de ACO por cinco anos ou mais, com um risco estimado de duas vezes em relação às não utilizadoras desse método. O risco relativo de cancro cervical associado a ACO parece diminuir depois da cessação do uso⁴.

- História anterior de displasia.

- Portadoras de doenças imunossupressoras incluindo a infecção HIV – estas requerem uma vigilância mais apertada pois a doença cervical evolui mais rapidamente e com maior gravidade⁵.

*Assistente Graduada de Clínica Geral. CS da Venda Nova

- Infecção por Vírus do Papiloma Humano (HPV) – existe uma forte relação entre a infecção por HPV e cancro cervical. Esta relação é ainda maior em certos subtipos, particularmente o 16, 18, 45, 56. O risco relativo de transformação maligna do colo em presença de infecção por estes subtipos de alto risco oncogénico é de 296,1³. O HPV 16 é reconhecido como o mais comum agente etiológico do cancro cervical, mas alguns dos seus subtipos têm potencial oncogénico diferente não apresentando associação estatisticamente significativa entre infecção e cancro cervical⁶.

Dos factores de risco enunciados, a infecção a HPV, nomeadamente em alguns dos subtipos, tem uma associação forte, consistente e específica com o risco de cancro cervical; assim, existe uma evidência crescente de que este é uma doença sexualmente transmitida. Em 95% dos casos de cancro cervical invasivo foi encontrada a presença de HPV⁷.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Rastreio citológico

Desde a sua implementação em 1940 o teste de Papanicolaou tem sido o método de eleição para o rastreio citológico do colo uterino. Embora a percentagem de falsos negativos seja muito alta (20 a 45%), a sua realização anual baixa esse valor³ e segundo a *American Cancer Society* em três citologias anuais consecutivas negativas, a probabilidade de haver falsos negativos é de 0,4%.

A sua utilização resultou numa diminuição de incidência no cancro cervical de 70% nas últimas décadas. A diminuição de incidência, assim como da mortalidade, foi tão significativa que o teste de Papanicolaou é uma das poucas intervenções classificadas com **A** na *United States Preventive Services Task Force* (indica que existe uma boa evidência para suportar a sua recomendação

num exame de saúde periódico).

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou recentemente três novas técnicas para aumentar a sensibilidade do teste Papanicolaou: o sistema *Thin-prep* – colheita com uma única peça de recolha composta por *citobrush* com espátula e colocada em meio líquido, e dois métodos computadorizados de avaliação da citologia – *Papnet system* e o *Autonet system*. No entanto, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) não as recomenda porque são demasiado dispendiosas e apesar do aumento da sensibilidade no diagnóstico não houve diminuição de incidência do cancro do colo cervical invasivo, tendo sido esta sensibilidade aumentada pela identificação de maior número de lesões de baixo grau e ASCUS⁸.

Os testes de tipagem HPV – DNA são mais sensíveis e mais específicos que a citologia o que poderá levar ao espaçamento do número de citologias a efectuar. É também importante para a triagem de esfregaços com ASCUS, quando comparado com uma citologia repetida.

Aproximadamente 30% dos casos de cancro cervical invasivo resultam da falência do rastreio, quer por uma má colheita do esfregaço, quer por uma má interpretação dos resultados. Cerca de dois terços dos resultados falsos negativos resultam de uma colheita deficiente e um terço, de uma má leitura do resultado⁶.

Para aumentar a validade do teste há que melhorar a técnica de colheita, não só interferindo positivamente na *expertise* do técnico que a efectua, assim como implementando as condições ideais de colheita que são particularmente a escolha da altura própria do ciclo menstrual (décimo ao vigésimo dia) e a ausência de infecção vaginal intercorrente.

Após uma colheita para citologia é importante que esta seja acompanhada de uma informação clínica onde deve constar:

- Idade da mulher e informação sobre

QUADRO I

ALTERAÇÕES DAS NOMENCLATURAS NAS CLASSIFICAÇÕES DOS EXAMES CITOLÓGICOS

| Resultados do esfregaço Papanicolaou | Cervical Intraepithelial Neoplasia | Bethesda |
|---|------------------------------------|--|
| Atipia | Atipia | Alterações celulares de significado indeterminado das células escamosas (ASCUS) e glandulares (AGUS) |
| Alterações HPV Displasia ligeira | Alterações HPV CIN 1 | Lesão escamosa intraepitelial de baixo grau (LG-SIL) |
| Displasia moderada Displasia grave Carcinoma <i>in situ</i> | CIN 2 CIN 3 | Lesão escamosa intraepitelial de alto grau (HG-SIL) |

Adaptado de¹⁰.

QUADRO II

INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS CITOLÓGICOS

| Resultados | Descrição | Actuação |
|--|--|---|
| Inadequado | Material celular insuficiente Fixação inadequada Esfregaço constituído essencialmente por sangue ou exsudado celular inflamatório Pouco ou nenhum material, sugerindo que a zona de transição não foi alcançada | Repetir esfregaço |
| Negativo | Normal. Inclui alterações inflamatórias simples | Rotina normal |
| Alterações <i>Borderline</i> com/sem alterações de HPV | Alterações celulares que não podem ser descritas como normais. Esfregaços em que há dúvidas se as alterações celulares são inflamatórias ou displásicas | Repetir esfregaço após 6 meses Colposcopia se alterações persistirem |
| Displasia ligeira com/sem alterações de HPV | Alterações celulares correspondentes a CIN I / LG – SIL (displasia ligeira) | Repetir esfregaço após 6 meses Colposcopia se alterações persistirem |
| Displasia moderada com/sem alterações de HPV | Alterações celulares correspondentes a CIN II / HG – SIL (displasia moderada) | Colposcopia |
| Displasia grave com/sem alterações de HPV | Alterações celulares compatíveis com CIN III/HG – SIL (displasia grave ou Carcinoma <i>in situ</i>) | Colposcopia |
| Displasia grave/ Carcinoma Invasivo | Alterações celulares compatíveis com CIN III mas com alterações adicionais que sugerem a possibilidade de carcinoma invasivo | Colposcopia |
| Suspeita de Neoplasia glandular ou neoplasia glandular | Alterações celulares sugerindo lesão pré-neoplásica ou neoplásica do canal cervical ou do endométrio | Colposcopia |

o seu estado hormonal (pré-menopáusic, menopáusic ou gravídico)

- Data da última menstruação – iden-

tificação da fase do ciclo menstrual

- Método contraceptivo utilizado
- Informação sobre eventual terapêu-

QUADRO III

INTERPRETAÇÃO DE ACHADOS ESPECÍFICOS EM ESFREGAÇOS NEGATIVOS

| Observação | Descrição | Actuação |
|--------------------------|--|--|
| Infecções específicas | Trichomonas, Cândida e alterações celulares associadas a Herpes Simplex | Trichomonas – tratar Cândida – tratar se houver sintomas Herpes – não tratar |
| Actinomyces | Organismos associados à presença do DIU | Sem consenso. Alternativas – não fazer nada excepto se houver sintomas ou substituir DIU |
| Células endocervicais | Células do epitélio glandular do canal cervical | Sem necessidade terapêutica |
| Células metaplásicas | Células normais da zona de transição que idealmente devem ser encontradas no esfregaço | Sem necessidade terapêutica |
| Citólise | Processo normal de desintegração celular | Sem necessidade terapêutica |
| Células endometriais | Células derivadas do leito endometrial da cavidade uterina. | Achado normal – se DIU ou do 1º ao 12º dia do ciclo Investigar nas outras circunstâncias |
| Alterações inflamatórias | Alterações celulares presentes em alguns esfregaços não relacionados com CIN | Sem consenso. Alternativas – não fazer nada ou colheita de exsudado vaginal com pesquisa de Clamydia – se necessário tratar |
| Células atróficas | Frequentes nos esfregaços na menopausa e no puerpério | Sem necessidade terapêutica |

Adaptado de «Women's Health» McPherson, A., Waller, D. – 4ª ed. – 1997

tica hormonal de substituição

- Antecedentes relevantes – ex. infecção cervico – vaginal, trauma físico, etc.

Usa-se a classificação de Bethesda na realização do relatório da análise citológica, desde 1988⁹. Foi criada no sentido de uma maior normalização dos relatórios que deverão incluir uma informação acerca da adequabilidade e descrição do esfregaço, o que não acontecia nas anteriores, que para além da falha na classificação das entidades não oncológicas, não apresentavam para as classes definidas, qualquer equivalência a um diagnóstico histopatológico (Quadro I).

Esta classificação categoriza os achados citológicos, o que nos permite orientar a atitude clínica. Os Quadros II e III sumarizam a terminologia mais comumente utilizada nos relatórios dos es-

fregaços cervicais, com as respectivas recomendações de actuação.

Periodicidade dos rastreios

Não há consenso universal sobre o protocolo dos rastreios no que respeita à sua periodicidade. Descrevem-se no Quadro IV as diferentes recomendações de algumas organizações.

Embora não havendo uma unanimidade de critérios há, no entanto, uma concordância em relação ao início do rastreio, idade/início de actividade sexual.

Há recomendações que têm de ser adaptadas a determinados grupos de risco específico, nomeadamente nas mulheres HIV positivo que devem ser submetidas a um rastreio citológico bianual no primeiro ano após o diagnóstico, passando este a ser anual, se negativo.⁵

QUADRO IV

RECOMENDAÇÕES PARA O RASTREIO DO CANCRO CERVICAL

| Organizações | Recomendações de rastreio |
|--------------|---|
| AAFP | Citologia de três em três anos em mulheres que iniciaram vida sexual e que têm colo |
| ACOG | Citologia anual e exame ginecológico começando aos 18 anos, ou quando iniciarem vida sexual activa; depois de 3 ou mais testes com resultados normais, a citologia pode ser feita com menos frequência, segundo critério médico |
| ACS | Citologia anual começando aos 18 anos ou quando iniciarem vida sexual activa; depois de 2 ou 3 citologias negativas, continua segundo critério médico |
| AGS | Citologia cada 3 anos, até aos 70 anos; em mulher de qualquer idade que nunca tenha feito uma citologia, rastrear até duas citologias negativas com um ano de intervalo |
| AMA | Citologia anual e exame ginecológico, com início aos 18 anos (ou quando iniciarem vida sexual activa); depois de três ou mais citologias anuais negativas, esta pode ser realizada menos frequentemente segundo critério médico |
| CTFPHC | Citologia anual, começando aos 18 anos ou quando iniciarem vida sexual activa; depois de duas citologias negativas realiza-las cada três anos até aos 69 anos de idade |
| USPSTF | Citologia cada 3 anos em mulheres que iniciaram vida sexual e que tenham colo; Testes regulares descontinuados depois dos 65 anos, se os resultados forem sempre normais |
| DGS | Citologia começando aos 20 anos ou quando iniciarem vida sexual activa; se normais em 2 anos consecutivos, repetir de 3 em 3 anos até aos 39 anos; dos 40 aos 64 anos, repetir de 5 em 5 anos; após os 65 anos só se realiza se não houver control anterior |

AAFP – American Academy of Family Physicians; ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists; ACS – American Cancer Society; AGS – American Geriatrics Society; AMA – American Medical Association; CTFPHC – Canadian Task Force on Preventive Health Care; USPSTF – U.S. Preventive Services Task Force; DGS – Direcção Geral de Saúde

CONCLUSÕES

O rastreio do colo do útero por citologia tem uma evidência de classe **A**. Há, no entanto, áreas de incerteza para as quais ainda não foram encontradas respostas satisfatórias, como sejam entre outras:

- Qual a regularidade do exame?
- Qual a idade limite de início e fim do exame?
- Devem as mulheres de alto risco seguir um protocolo diferente?
- Devem as mulheres mais novas serem rastreadas mais frequentemente?

Em resumo, os procedimentos em relação ao rastreio cervical é o que de melhor se tem de momento, embora ainda não seja o teste ideal. A recente diminuição da mortalidade pela doença é encorajadora e pode em parte ser

atribuída a este programa de rastreio.

Estão criadas algumas expectativas em relação à prevenção primária, nomeadamente com o investimento na pesquisa para a descoberta da vacina para HPV.

Como resultado de diferentes descobertas em biologia molecular, a relação causal entre infecção HPV e cancro cervical foi firmemente estabelecida, assim como o potencial oncogénico de certos subtipos de HPV claramente demonstrado¹¹.

Estão a ser avaliadas vacinas polivalentes que incluem tipos de HPV mais comuns. Crum estima que o nível de protecção para o cancro cervical pode exceder 95% se as vacinas para os subtipos 16, 18, 31, 33 e 45 forem administradas às mulheres antes de se tornarem sexualmente activas¹¹.

O desenvolvimento de vacinas espe-

cíficas para HPV poderá ser uma alternativa mais económica que o processo de rastreio do cancro cervical e reduzirá a morbilidade e mortalidade a ele associadas^{8, 12-14}.

Dada a incapacidade de rastrear citologicamente todas as mulheres, a erradicação do vírus poderá ser a mais efectiva estratégia mundial para eliminar a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cervical Cancer Coalition – 2002. Disponível em: <http://www.nccc-online.org/worldcancer.htm> [acedido em 6/10/03].
2. U.S. Preventive Task Force. Cervical Cancer - Screening. Scientific Evidence. Disponível em: <http://www.ahcpr.gov/clinic/usp scerv.htm> [acedido em 7/10/03].
3. Canavan TP, Doshi NR. Cervical Cancer. American Family Physician. 2000 Março;1. Disponível em: <http://www.aafp.org/afp/20000301/1369.htm> [acedido em 7/10/03].
4. S/A. Cervical cancer risk linked to duration of oral contraceptive use. Women's Health in Primary Care. 2003;6:228.
5. S/A. Cervical cancer screening for women with STDs. Women's Health in Primary Care. 1998;1:591.
6. S/A. Which HPV 16 - infected women are most likely to develop cervical cancer? Women's Health in Primary Care. 2001; 4:374.
7. Anderson PS, Runowicz CD. Beyond the Pap test: new techniques for cervical cancer screening. Women's Health in Primary Care. 2001; 4:753-8.
8. S/A. New techniques for Pap test screening: a clear clinical benefit? Women's Health in Primary Care. 1998;1:667-670.
9. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. JAMA 1989;262:931-3.
10. Parboosingh J. Screening for cervical cancer. Canadian programmatic guidelines. Can Fam Physician 1999; 45:383-93.
11. Steller MA. Update on Human Papilloma Virus vaccines for cervical cancer. Curr Opin Investig Drugs 2002; 3:37-47.
12. Vaccination Against HPV 16: A first step to preventing cervical cancer? Women's Health in Primary Care. 2003;6:10.
13. Steller MA. Cervical cancer vaccines: progress and prospects. J Soc Gynecol Investig 2002; 9:254-64.
14. Davidson EJ, Kitchener HC, Stern PC. The use of vaccines in the prevention and treatment of cervical cancer. Clin. Oncol (R. Coll. Radiol) 2002; 14:193-200.