

NOVAS POSSIBILIDADES PARA PREVENÇÃO

Data de aceite: 02/07/2024

Kaylane Mayara da Silva Santos

Bárbara Maria Silva Machado

Mariana Mylena Mamedes da Silva

Wanderlei Barbosa dos Santos

Francisco Carlos Lins da Silva

Quando lesões chamadas de “lesões pré-cancerígenas” são detectadas no tecido cervical, o processo de rastreio é visto como uma estratégia de detecção precoce, pois esse método possibilita utilizar terapias e intervenções mais simples e eficazes. Dessa forma, a neoplasia possivelmente será encontrada em um estágio potencialmente curável, assim melhorando a qualidade de vida das mulheres em estágio inicial, dado que, com o rastreamento, é possível a identificação das lesões precursoras e iniciar tratamento adequado, inviabilizando o avanço do câncer (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2021).

O método de Papanicolau, já conhecido no meio científico, tem como objetivo a detecção de lesões celulares,

antes de serem lesões neoplásicas, identificando as alterações das células que são compatíveis com a presença do HPV. Percebe-se que esse exame é fundamental na prevenção e interrupção do carcinoma. Ademais, é notório que o rastreamento é de suma importância na descoberta prévia do câncer cervical, uma vez que a detecção precoce possibilita a implementação de tratamento adequado e, com isso, faz com que ocorra redução das lesões e o caso possa tornar-se reversível (SANTOS; SOUZA, 2013).

No entanto, é evidente que os casos são diagnosticados de forma tardia, sendo encontrada a neoplasia em estágio avançado e, possivelmente, em estágio irreversível. Tendo em vista que ocorrem lacunas na detecção e triagem do câncer por meio de fatores que interferem no rastreamento e diagnóstico precoce. Esses fatores podem estar relacionados à situação socioeconômica da mulher, como também à ausência de informação sobre o exame citopatológico, em casos que sejam detectadas lesões, é necessário informar

e reafirmar a importância do tratamento, para que essas mulheres não abandonem o tratamento pela metade (SANTOS; SOUZA, 2013).

Diante disso, por meio de dados coletados de mulheres com baixo nível socioeconômico, notou-se muitos casos de câncer cervical pela falta de rastreio e detecção precoce. Em 2020, houve um marco de mais de 300 mil mortes, constando em sua maioria nos países mais pobres. Com isso, para reverter esse quadro mundial, a estratégia global determinada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é a eliminação do Câncer de Colo de Útero, a qual solicita que cerca de mais de 60% das mulheres do mundo sejam examinadas, realizando o rastreio de forma adequada e correta, e que ao menos 90% delas recebam o tratamento adequado (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 2021)

Desse modo, é perceptível a existência de falhas no rastreio tanto na triagem, quanto na própria realização do rastreamento. Assim, as unidades de saúde necessitam educar seus usuários sobre a prevenção do carcinoma cervical uterino e a relevância dos exames periódicos para que essas lacunas sejam diminuídas e a eficiência na busca precoce possa aumentar. Além da citologia e da vacinação, tem-se os testes de HPV específicos que também podem ser utilizados para o rastreamento de câncer de colo de útero, com a identificação de células compatíveis ao vírus (GARCIA *et al.*, 2021).

Para melhorar esse rastreamento, a OMS no ano de 2021 estabeleceu novas diretrizes para a realização desse processo, o que antes se resumia a rastrear e tratar, hoje é indicado que a mulher passe por uma triagem para então definição de condutas preventivas e melhor escolha de tratamento. A partir disso, tornou-se necessário executar dois testes: primário e secundário, independentemente do resultado do primeiro, o segundo continua sendo essencial, para que receba o tratamento adequado e não passe por situações em que seja encaminhada para residência sem uma certeza de diagnóstico. É imprescindível que o teste primário, caracterizado pela primeira testagem da mulher, e o secundário ou de triagem, sendo a segunda testagem feita após o período de tempo adequado para sua condição, sejam positivos. Em casos mais específicos, que apresentam divergência no resultado de ambos os exames, é recomendado pela organização que essa mulher receba uma nova avaliação e um acompanhamento mais específico (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2021).

Além disso, ao implementar a nova estratégia, a meta para ser alcançada é prevenir mais 62 milhões de mortes nos próximos 100 anos. A OMS afirma que essas novas diretrizes são fundamentais para saúde pública, objetivando a melhoria dos diagnósticos de câncer cervical e, conseqüentemente, salvando mais vidas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O novo documento também aborda novas recomendações para mulheres que convivem com o HIV. Essas que vão desde a idade mais “adequada” para começar o rastreio regular do câncer – aos 25 anos – até mesmo como tratar essas mulheres caso se deparem com o caso específico relatado anteriormente, dos dois testes divergirem nos

resultados. Mais especificamente, essas mulheres devem procurar ser retestadas com outro teste após um intervalo de 12 meses. Caso o resultado seja negativo, essa mulher é encaminhada para o intervalo de triagem regular, diferentemente das mulheres que não convivem com esse vírus, em que a recomendação é que refaçam o teste 24 meses após o teste de triagem anterior e, se negativo, serão encaminhadas para o intervalo de rastreamento regular (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2021).

Assim, as recomendações para triagem e tratamento, tanto na prevenção do câncer, quanto para mulheres que são diagnosticadas com HPV, são atualizadas de acordo com os novos conhecimentos e podem influenciar as recomendações já existentes. A diretriz tem o objetivo de aprimorar as estratégias nacionais de triagem e tratamento para prevenir o câncer cervical em todas as mulheres, inclusive as que vivem com HIV. É notório também que essa diretriz tende a esclarecer o número ideal de triagens ao longo da vida, assim como a idade recomendada para a primeira triagem e a frequência recomendada após resultados de triagem negativos e após o tratamento de sinais de lesões pré-cancerígenas (MARTINS *et al.*, 2022).

Já é de conhecimento geral que mesmo o Câncer de Colo de Útero (CCU) sendo o terceiro tipo de câncer que mais causa óbitos entre mulheres no auge de suas vidas, este também possui uma alta chance de prevenção, uma vez que, ao rastrear e tratar as lesões precursoras do câncer cervical, é possível prevenir a doença na maioria dos casos. Com isso, mesmo se uma mulher tiver feito apenas um exame em sua vida, as chances de ela desenvolver uma doença invasiva são reduzidas, ou seja, é inevitável reiterar que o rastreio e triagem são essenciais para o controle da incidência do CCU (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022).

Em países desenvolvidos, existem programas altamente empenhados para o rastreio, triagem e tratamento dessas mulheres, de forma que as instituições de saúde disponibilizam uma alta cobertura com visitas para realização do Papanicolau, acompanhamento e, além disso, ainda são ativos no convite de mulheres para a realização do rastreio. No entanto, o exame de Papanicolau exige que haja uma equipe devidamente preparada para realizá-lo, portanto exige que para sua realização essa equipe esteja presente. Nesse cenário, países em desenvolvimento como Brasil, México, África do Sul, dentre outros, enfrentam uma desvantagem no rastreio das lesões que são precursoras do câncer, já que, em muitas regiões, alguns desses programas que seriam úteis sofrem com a falta de treinamento dos profissionais, barreiras geográficas e falta de apoio governamental que possibilite a visita constante a esses locais, como aldeias indígenas, por exemplo (BEDELL *et al.*, 2020).

Ainda que existam serviços que disponibilizam a citologia e acompanhamento nesses locais, muitas mulheres – a depender da região – encontram dificuldades de locomoção para a coleta, ou até mesmo a dificuldade de atrair pessoas para a realização da citologia pelo desconhecimento dos benefícios desse processo na vida dela. Além

disso, como o exemplo de aldeias indígenas, que podem possuir as unidades de saúde com profissionais treinados, mas que precisam enviar as amostras para um laboratório na cidade mais próxima e, na maioria das vezes, os resultados demoram a chegar, ou nem chegam (BEDELL *et al.*, 2020).

Ainda que a vacina contra o HPV seja a melhor recomendação atual, por proteger milhões de meninas e meninos que ainda não tiveram nenhum contato sexual de infecções pelo vírus, ainda existem pessoas que já contraíram o HPV, sendo a triagem e o tratamento as melhores opções. A análise dessas problemáticas é fundamental para que sejam adotadas novas medidas de rastreio em locais com pouco recurso ou cobertura, ainda que não pelo surgimento de novas tecnologias, e sim pela adaptação dos meios de cobertura desses locais, com o intuito de que mulheres não precisem carecer de bom acompanhamento e que óbitos evitáveis sejam, realmente, prevenidos (RIMEL; KUNOS; MACIOCE, 2022).

Dentre as dificuldades de alcance já citadas do Papanicolau, algumas mulheres ainda apresentam comportamento de desconforto com o teste, devido ao constrangimento que a coleta causa, assim como motivos religiosos. A autocoleta é uma opção de rastreio que está sendo utilizada e aceita em muitas partes do mundo atualmente graças a essa característica, e vêm se tornando uma alternativa de rastreio do câncer de colo de útero, uma vez que muitas mulheres que não fariam a citologia passam a participar ativamente desse processo. Pacientes que apresentaram lesões intraepiteliais mostraram que a sensibilidade da autocoleta foi de 77% e superou a do exame citológico que foi de apenas 48% (YETE, 2019).

O teste de autocoleta consiste na coleta cérvico-vaginal pela própria mulher – devidamente orientada e ensinada a fazer por um profissional da saúde – por meio de dispositivos como swabs e escovas. São coletadas amostras do epitélio do colo do útero e enviadas para laboratórios. Então, deve ser destinada para um teste de DNA HPV, com o propósito de identificar o vírus e, após isso, no caso de mulheres com diagnóstico positivo, possa ser feita a triagem e a escolha de tratamento adequado às características das alterações celulares (SOUZA; SENA, 2022).

Com a adoção da autocoleta em diferentes locais, há a constante preocupação se esse tipo de exame é tão ou mais eficaz que o realizado pelo próprio profissional da saúde. Nessa perspectiva em uma pesquisa recente, foi comprovado que mais de 80% das mulheres mostraram preferência pela autocoleta, e ainda deram detalhes sobre o método que mais preferiam, utilizando a *Evalyn Brush*, dispositivo de armazenamento e transporte de coleta, ou o *FLOQSwabs*, um pincel de esfregaço para coleta. Em relação à sensibilidade dos métodos para a coleta, as amostras devem chegar aos laboratórios para serem clinicamente testadas como qualquer outro teste, entretanto, em áreas que não dispõem de laboratórios, o tempo de chegada do teste pode interferir diretamente na qualidade das amostras coletadas. O armazenamento em estado seco por um tempo extenso leva ao crescimento microbiano, que influencia no processo de extração de DNA

das amostras. A Evalyn Brush demonstrou mais estabilidade clínica e analítica do que o FLOQSwabs, o que pode ser causado pelo fato de que os pincéis armazenam menos umidade (LEINONENA; SCHEEA; JONASSEN, 2018).

Apesar da autocoleta ser uma alternativa vigente para a realização dos testes pela sua sensibilidade comentada, em uma triagem a partir desse método, é preciso observar que a sensibilidade do teste varia por muitos fatores, como, por exemplo, o tipo de sistema do teste. Quando se leva em consideração os tipos de teste de DNA HPV, existe a possibilidade de eles exigirem habilidades específicas para que não sejam cometidos erros na coleta, uma vez que há a possibilidade de uma autocoleta apresentar infecções por HPV não relacionadas com o câncer de colo uterino. Estudos recentes deduziram que o maior número de mulheres diagnosticadas com câncer cervical é de não participantes nos processos de rastreamento e triagem, por isso sugere-se a abordagem do teste de DNA HPV em conjunto com a autocoleta (MANGOLD, 2019).

Além desses, existe o teste cobas HPV 4800 que é realizado com a amostra cérvico-vaginal coletada anteriormente, possibilitando a detecção de 14 tipos diferentes de cepas do HPV consideradas de alto risco. É possível identificar duas cepas específicas do vírus – consideradas as mais oncológicas. A amostra passa por um PCR, que é feito para a identificação da presença do vírus no colo do útero. Alguns estudiosos concordam que o DNA HPV deve ser utilizado como um teste de triagem primária devido a sua alta sensibilidade, por isso é previsto que esse tipo de uso pode estender o tempo de triagem para 5 anos, inclusive, a própria Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) recomenda que seja utilizado na triagem primária (RESENDE *et al.*, 2022).

Esse teste é um dos que estão validados presentemente, porém, além do citado, recentemente, o teste cobas HPV 6800, em comparação com o HPV 4800, apresentou excelentes resultados positivos interlaboratoriais, que em tese, significa que foram comparados e analisados sob medidas pré-definidas em pelo menos dois laboratórios diferentes. Tanto diretrizes nacionais como europeias indicam que os testes devem ser feitos em laboratórios centralizados, utilizando ensaios clínicos que sejam realizados em sistemas automatizados; como consequência, o desenvolvimento do teste, desde a coleta até a validação clínica dos resultados, bem como a produtividade do laboratório devem ser vistos como prioridade para que resultados excelentes de rastreamento e triagem sejam alcançados (FRAYLE; GORI; RIZZI, 2019)

Outro teste de HPV por DNA também foi estudado em comparação com a efetividade e ação do cobas 4800. O teste avaliado foi o HPV DNA Array e obteve avaliações muito positivas em questão do tempo, que é muito mais curto, a leitura é automatizada por meio do leitor ELISPOT e a eficiência do *software* AiDot é confirmada pelo tempo de duração do exame e o seu alto rendimento, sendo uma ótima alternativa para triagem em massa. Com isso, esse teste apresentou sensibilidade idêntica ao cobas HPV e superior ao Papanicolau no rastreamento de lesões intraepiteliais precursoras do câncer (PESIC; KRINGS; HEMPEL, 2019).

Esse tipo de testagem já é implantado em muitos países latinos e é oferecido gratuitamente, por exemplo, no México, e em alguns lugares só é gratuito em regiões específicas; entretanto, o Brasil, por dispor do SUS e ainda ser o país mais rico da América Latina, ainda não adotou esses teste de forma gratuita, pois o SUS pela sua estrutura e alcance pode implementar o uso dos testes com maior facilidade do que outros países. O grande desafio para a implantação desses testes seria os custos, que em clínicas privadas chega a ser mais caro do que o Papanicolau, mas, analisando sua efetividade pelo alto valor preditivo negativo, ao reduzir o número de testes em um determinado período e o número de colposcopias de mulheres que são testadas positivamente e encaminhadas para esse exame, o custo-benefício compensa. Além disso, a alta demanda desses testes diminui o valor total e possibilita a mulher um rastreio mais eficaz (RESENDE; GUIMARÃES; REIS, 2022).

Em países do sudeste asiático existe uma desigualdade na distribuição de tecnologias para o rastreamento e a triagem do CCU, principalmente fora das capitais. Neste território, o tipo de rastreio mais utilizado é a citologia e a Inspeção Visual por Ácido Acético (VIA), porém existe uma escassez de profissionais bem treinados e laboratórios de qualidade, o que dificulta a expansão do rastreio pela nação. Em teoria, os testes de HPV DNA são o rastreio ideal a ser incorporado nos programas, pois, como já mencionado, possui maior sensibilidade e apresenta maior proteção contra o CCU. Os programas que são focados na triagem a partir dos testes por HPV DNA são mais econômicos do que os focados em Papanicolau e VIA, uma vez que reduzem o número de triagens necessárias e a incidência do câncer (ZHAO et al., 2022).

Em situação semelhante no Brasil, o maior obstáculo para a implantação total desses testes nos Sistemas de Saúde é o valor unitário, que chega a ser de quase nove dólares no exterior. Porém, os países participantes da Associação de Nações do Sudeste Asiático (Asean) possuem um alto poder de compra e poderiam recorrer à negociação com os fabricantes pela alta demanda (ZHAO et al., 2022).

A autocoleta, somada à testagem por HPV DNA, reduz o risco de mulheres descobrirem lesões intraepiteliais tardiamente pelo distanciamento dos métodos de rastreio e pela sensibilidade do teste. Com o crescente avanço da ciência, podem surgir, no futuro, testes de DNA HPV que sejam mobilizáveis e mais práticos, com profissionais da saúde envolvidos diretamente na difusão de informações acerca da importância do rastreio, ensinando mulheres a fazer a própria coleta, bem como atuando em conjunto com o governo em territórios com barreiras geográficas para ida em laboratórios (SOUZA; SENA, 2022).

Além das lacunas presentes no rastreamento atual do CCU no Brasil, também persistem no cenário hodierno lacunas na prevenção a partir da vacinação contra o papilomavírus humano. Como já dito anteriormente, a vacina contra o HPV, principal causador do Câncer de Colo de Útero, é a melhor recomendação na prevenção dessa doença, pois oferece proteção às meninas que nunca foram expostas ao vírus, que

é o terceiro que mais mata mulheres no Brasil. Diante dessa problemática, percebe-se que nos últimos anos a cobertura vacinal contra o HPV tem sido reduzida, prejudicando crianças e adolescentes que, futuramente, podem desenvolver lesões pré-cancerosas e, conseqüentemente, o câncer cervical (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2022).

Nesse sentido, e tendo em vista a importância da vacinação, o Instituto Butantan está desenvolvendo uma nova forma de imunizante para ampliar a proteção contra outros tipos de HPV, que também causam CCU. Diferente das já disponíveis, essa vacina de RNA mensageiro é produzida com a proteína L2 do vírus, o que faria com que o sistema imune fosse capaz de reconhecer quase todos os seus tipos e subtipos, uma vez que ela é comum a todas as suas variantes. A proposta do grupo, liderado pela diretora do Laboratório de Biotecnologia Viral do Butantan, Soraia Attie Calil Jorge, é desenvolvê-la a partir do RNA sintetizado pelo vetor de DNA contendo genes específicos do HPV16. Para isso, o RNA será encapsulado com nanopartículas de lipídios, depois serão selecionadas as melhores formulações para seguir com os testes em animais, havendo expectativa de finalizar a etapa pré-clínica até o fim de 2023 e iniciar a etapa clínica (PORTAL BUTANTAN, 2023).

A nova vacinação, proposta pelos pesquisadores, contém em sua fórmula fragmentos específicos do gene E6 do vírus HPV16 – inibidor do processo de apoptose celular quando ligado às células humanas. Assim, sua composição faz com que o organismo crie anticorpos contra essa molécula e que o processo natural de indução à morte de células infectadas seja mantido, impedindo a proliferação do vírus. Esse tratamento obteve resultados positivos nos modelos animais, como a redução significativa do tumor já instalado, pois, além de proteger contra a infecção pelo papilomavírus humano, poderia atuar como adjuvante para tratar a infecção e lesões causadas pelo vírus (PORTAL BUTANTAN, 2023).

No cenário atual, com o aumento da incidência do câncer uterino influenciado por essas problemáticas, como a baixa adesão à imunização, por exemplo, torna-se cada vez mais indispensável a busca por novas formas de promover uma redução no número de mulheres diagnosticadas tardiamente. Por conseguinte, novas tecnologias são necessárias para auxiliar nesse processo e, especificamente, mais recursos que possam ser levados aos mais remotos lugares ou barreiras regionais, com o intuito de ampliar a cobertura preventiva que envolve a vacinação de crianças e adolescentes e rastreamento, triagem e tratamento dessas mulheres em tempo hábil (KHAIRKHAH; BOLHASSANI; NAJAFIPOUR, 2022).

Entretanto, essa é uma visão para o futuro que leva em consideração técnicas que estão sendo (re)pensadas e desenvolvidas hodiernamente, ou seja, os mecanismos tratados neste capítulo abrangem novas possibilidades de utilização das ferramentas que já existem ou que estão em fases de teste, porém em diferentes campos, assim como a própria vacina contra o papilomavírus humano, que deve ser mais incentivada (MEIRELES; CUNHA; VADOR, 2020).