



**CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES – UNIGOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA**

**O USO DE BIOLOGIA MOLECULAR COMO FORMA DE RASTREAMENTO
DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**

**Alessandro dos Anjos
Camila Gonçalves Santos
Ednan Queiroz Dias**

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Cristina Magalhães

Trindade-GO

2024

CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES – UNIGOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA

O USO DE BIOLOGIA MOLECULAR COMO FORMA DE RASTREAMENTO DO
CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Alessandro dos Anjos
Camila Gonçalves Santos
Ednan Queiroz Dias

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário
Goyazes – UniGoyazes como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Cristina Magalhães

Trindade - GO
2024

Alessandro dos Anjos
Camila Gonçalves Santos
Ednan Queiroz Dias

**O USO DE BIOLOGIA MOLECULAR COMO FORMA DE RASTREAMENTO DO
CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**

Profa. Dra. Juliana Cristina Magalhães
Centro Universitário Goyazes

Profa. Ma. Sandra Suely Magalhães
Centro Universitário Goyazes

Profa. Dra. Lunara Teles Silva
Ministério da Saúde

Profa. Esp. Lorayne Chaveiro dos Santos
Centro Universitário Goyazes
Suplente

Trindade - GO
17/06/2024

O USO DE BIOLOGIA MOLECULAR COMO FORMA DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Alessandro dos Anjos¹; Camila Gonçalves Santos¹; Ednan Queiroz Dias¹; Juliana Cristina Magalhães²

RESUMO

INTRODUÇÃO: Câncer cervical é um problema de saúde a nível global, com altas taxas de incidência e mortalidade. Detectado precocemente é tratável em sua grande maioria. Métodos de prevenção incluem a vacinação contra HPV e o rastreamento com exames citopatológicos ou teste de DNA-HPV. **OBJETIVO:** Descrever os protocolos de uso da biologia molecular no rastreamento do câncer cervical no mundo, através dos testes de DNA-HPV, bem como suas vantagens e desvantagens. **METODOLOGIA:** Revisão integrativa realizada na base de dados BVS, utilizando a seguinte pergunta de pesquisa: É viável o uso do teste de DNA-HPV como ferramenta de rastreamento do CCU? **RESULTADOS:** De 137 artigos, 6 foram selecionados após revisão completa, todos publicados em 2019. Foram abordados temas como prestação de cuidados, interoperabilidade e tomada de decisão no contexto do rastreamento do câncer cervical. **CONCLUSÃO:** Testes de DNA-HPV transformam o rastreamento do câncer cervical, melhorando custo-eficácia e adesão. Investimentos em educação e monitoramento são cruciais para otimizar a prevenção do câncer cervical.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias do Colo do Útero. Programas de Rastreamento. Testes de DNA para Papilomavírus Humano.

THE USE OF MOLECULAR BIOLOGY AS A SCREENING METHOD FOR CERVICAL CANCER WORLDWIDE

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cervical cancer is a global health problem, with high incidence and mortality rates. Detected early, it is mostly treatable. Prevention methods include vaccination against HPV and screening with cytopathological exams or HPV DNA testing. **OBJECTIVE:** To describe the protocols for using molecular biology in cervical cancer screening around the world, through DNA-HPV tests, as well as their advantages and disadvantages. **METHODOLOGY:** Integrative review carried out in the VHL database, using the following research question: Is it viable to use the DNA-HPV test as a screening tool for CC? **RESULTS:** Of 137 articles, 6 were selected after a complete review, all published in 2019. Topics such as care provision, interoperability and decision-making in the context of cervical cancer screening were addressed. **CONCLUSION:** HPV DNA testing transforms cervical cancer screening, improving cost-effectiveness and adherence. Investments in education and monitoring are crucial to optimize cervical cancer prevention.

KEYWORDS: Uterine Cervical Neoplasms. Mass Screening. Human Papillomavirus DNA Tests.

¹Acadêmico(a) do Curso de Farmácia do Centro Universitário Goyazes – UniGoyazes

²Orientadora, Doutora, Professora do Centro Universitário Goyazes – UniGoyazes

Dedicamos este trabalho primeiramente a Deus, cuja luz guia cada passo da nossa jornada. Para nossos pais, cujo amor incondicional e apoio constante são nossa rocha. Para nossa família, fonte de alegria, força e inspiração. Para nossa orientadora, cuja sabedoria e orientação foram fundamentais para o sucesso deste trabalho.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU), também conhecido como câncer cervical, é uma neoplasia que se desenvolve lentamente no colo uterino. Ele está frequentemente associado à infecção persistente por subtipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV) e é considerado uma das principais causas de morbidade e mortalidade em mulheres em todo o mundo, além de se mostrar como um importante problema de saúde pública (OMS, 2021).

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) há uma estimativa de 17.010 casos novos no Brasil em 2024, um risco de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2016). Foi registrado, no ano de 2020, uma taxa de mortalidade de 4,60 óbitos a cada 100 mil mulheres, sabe-se que a mortalidade por essa neoplasia aumenta progressivamente a partir da quarta década de vida (INCA, 2022; 2023).

Apesar da sua alta taxa de mortalidade, o CCU é uma das poucas neoplasias passíveis de prevenção. A prevenção primária para esse tipo de câncer é através da vacinação contra o HPV, disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), para meninos e meninas de 9 a 14 anos de idade. A imunização fornece proteção contra a infecção pelos subtipos 6, 11, 16 e 18, principais causadores também de câncer vulvar, vaginal, anal e orofaríngeo, além de verrugas genitais.

Outra forma de prevenção se dá através do rastreamento do CCU, chamada prevenção secundária, que utiliza como ferramenta o exame citopatológico, também conhecido por Papanicolaou ou preventivo, recomendado para indivíduos com útero, que já tenham iniciado a vida sexual, entre 25 e 64 anos de idade (INCA 2016).

Segundo as Diretrizes brasileiras para o rastreamento do CCU, a periodicidade de realização do exame citopatológico deve ser trienal após dois exames consecutivos com resultados negativos realizados no intervalo de um ano (INCA, 2016). O Brasil segue essa recomendação de três anos advinda da Organização Mundial da Saúde (OMS), que é também a diretriz adotada em diversos outros países. O rastreamento com exames citopatológicos a cada três anos se mostrou tão eficiente quanto o realizado anualmente (WHO, 2007).

O HPV, pertencente à família dos *Papillomaviridae*, é um vírus bastante comum que tem como característica a infecção pela pele e mucosas. A entrada do vírus no corpo humano se dá através das micro abrasões encontradas nos epitélios das mucosas, possibilitando a penetração do HPV pela camada basal das células. Esse

tipo de vírus pode permanecer em estado de latência ou inativação por meses ou até anos (PETCA et al., 2020).

Fatores de risco para a infecção pelo HPV como, por exemplo, o número elevado de parceiros sexuais e o início precoce da vida sexual, associados a outros fatores como tabagismo, multiparidade e uso de anticoncepcionais orais, favorecem o acometimento pelo CCU (INCA, 2022).

Para que o CCU se desenvolva em mulheres imunocompetentes são necessários, em média, de 15 a 20 anos. Em mulheres com sistemas imunológicos debilitados – as que estão infectadas pelo vírus HIV e sem tratamento, por exemplo –, o desenvolvimento do câncer pode levar apenas de 5 a 10 anos (OPAS, [2018-2024]).

O exame citopatológico tem se mostrado eficaz na prevenção do CCU no mundo, especialmente em países onde são estabelecidos programas de rastreamento organizados. Entretanto existe um método de rastreamento que tem se mostrado mais eficaz e menos invasivo, o teste de DNA-HPV. No Brasil, um projeto piloto realizado desde o ano de 2017 na cidade de Indaiatuba, localizada no estado de São Paulo, já utiliza esse método do DNA-HPV como ferramenta de rastreamento do CCU (TEIXEIRA et al., 2020).

Uma das diferenças na utilização do DNA-HPV como ferramenta de rastreio são as condutas preconizadas. No método de rastreamento tradicional, caso o exame citopatológico seja negativo para malignidade, deve-se seguir a periodicidade de rastreamento recomendada, já alterações malignas deverão seguir condutas específicas, que podem ser a repetição do exame ou o encaminhamento para a colposcopia (INCA, 2016). Com a utilização do método de detecção de DNA-HPV, o projeto piloto de Indaiatuba preconiza que se o resultado for negativo repete-se o exame depois de 5 anos e, se positivo, a paciente é encaminhada para colposcopia (TEIXEIRA et al., 2020).

Países como Holanda, Austrália e Turquia já adotaram esse método de rastreio buscando simplificação do atendimento clínico, agilidade nos processos e melhor custo-benefício (HAHN et al., 2021).

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi descrever os protocolos de uso da biologia molecular no rastreamento do CCU no mundo, através dos testes de DNA-HPV, bem como suas vantagens e desvantagens.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa entre os meses de janeiro a abril de 2024, utilizando a seguinte pergunta de pesquisa: É viável o uso do teste de DNA-HPV como ferramenta de rastreamento do CCU?

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Uterine Cervical Neoplasms*, *Mass Screening* e *Human Papillomavirus DNA Tests*.

Para a seleção dos artigos a serem analisados foi aplicada na base de dados escolhida a chave de busca: (Uterine Cervical Neoplasms) AND (Mass Screening) AND (Human Papillomavirus DNA Tests).

Como critérios de inclusão foram definidos artigos na íntegra de acesso gratuito, publicados em inglês, português e espanhol, nos últimos cinco anos. Quanto aos critérios de exclusão, textos duplicados, identificados após leitura dos títulos, e artigos que não respondessem à pergunta de pesquisa.

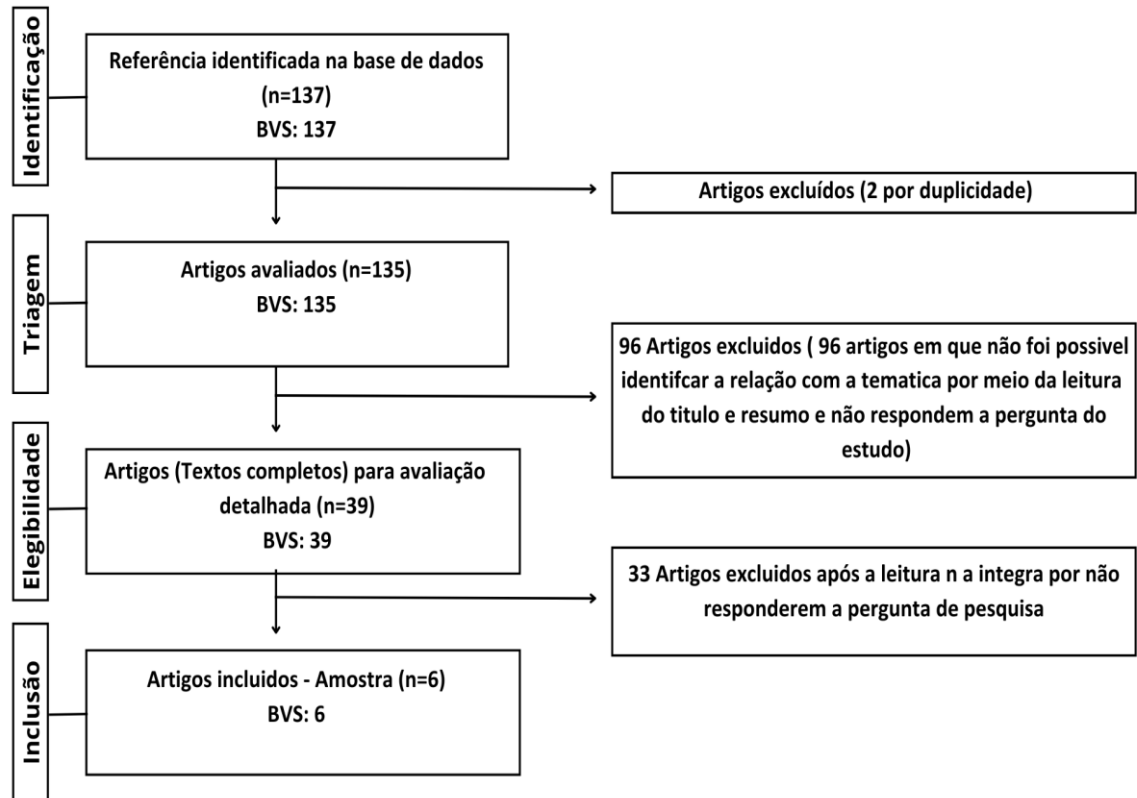
Por serem dados secundários já publicados, o estudo não necessitou de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa para a sua realização, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Este estudo de revisão utilizou o princípio da integridade acadêmica, com respeito pela fidelidade das citações e referências, e com a utilização de fontes de pesquisas confiáveis.

RESULTADOS

A busca na base de dados resultou em 137 artigos. Após a análise dos títulos, 2 foram excluídos por duplicidade, sendo pré-selecionados 135 artigos, cujos resumos foram avaliados. Em seguida, foram excluídos 96 artigos por não apresentarem relação com a temática do estudo ou não atenderem à pergunta de pesquisa. Após as exclusões, restaram 39 artigos para leitura completa, dos quais 33 foram excluídos, restando 6 artigos contemplados (conforme demonstrado na Figura 1).

Figura 1. Fluxograma dos estudos identificados, 2024



Fonte: Autoria própria com base no fluxograma PRISMA.

A amostra deste estudo foi constituída por 6 artigos originais todos publicados no ano de 2019. Esses estudos estão detalhados no Quadro 1, incluindo informações sobre a base de dados, ano de publicação, país de origem do estudo, autores, título, objetivo, tipo de estudo e desfechos.

Quadro 1. Resumo dos estudos que atendem os critérios de elegibilidade

	Artigo 1	Artigo 2	Artigo 3
Base de dados	MedGen, Taxonomy	MedGen	PubMed
Ano	2019	2019	2019
Estado/ País	Honduras	Karnataka, Índia	Holanda
Autores	Aaron E. Atkinson et al.	Prajakta Adsul et al.	Clare A. Aitken et al.
Título	Screening for Human Papillomavirus in a Low- and Middle-Income Country.	A community-based, cross-sectional study of hrHPV DNA self-sampling-based cervical cancer screening in rural Karnataka, India.	Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study.
Objetivo	Determinar a frequência do hrHPV em mulheres que trabalham em uma instalação fabril em San Pedro Sula, Honduras.	Examinar a viabilidade da implementação de pesquisa de HPV de alto risco (hrHPV) em um programa de rastreamento baseado em DNA para câncer cervical e prevalência de hrHPV em mulheres positivas para DNA em um ambiente comunitário na Índia rural.	Avaliar a introdução do rastreio primário utilizando a detecção de DNA HPV de alto risco no programa holandês de rastreio do CCU comparando com os exames cervicais anteriores baseado em citologia.
Tipo de estudo	Estudo de caso	Estudo de caso	Estudo de coorte de base populacional
Desfechos	Das 1.732 amostras, 480 (28%) foram positivas para HPV de alto risco e 1.199 amostras (69%) não apresentaram HPV detectável. Os HPVs 58, 35 e 16 foram os genótipos mais comuns, presentes em 90 (19% das amostras positivas), 64 (13% das amostras positivas) e 63 (13% das amostras positivas), respectivamente.	A maioria das participantes tinha entre 30 e 39 anos, sem escolaridade formal, com renda anual de US\$1499. Após educação em saúde em grupo e aconselhamento individual, 473 mulheres foram submetidas à auto amostragem. Destes, 36 (7,6%) positivos para hrHPV e apenas 24 (66,6%) foram submetidos ao acompanhamento diagnóstico. O câncer foi detectado em duas mulheres, que foram encaminhadas para estabelecimentos de saúde para tratamento posterior.	A participação no programa baseado em hrHPV foi significativamente menor do que no programa baseado em citologia (61% vs 64%). A positividade da triagem e as taxas de encaminhamento direto foram significativamente maiores no programa baseado em hrHPV (taxa de positividade: 5% vs 9%; taxa de encaminhamento: 1% vs 3%). A detecção de NIC2+ aumentou de 11 para 14 por 1.000 mulheres examinadas. No geral, foram encontrados aproximadamente 2,2 vezes mais resultados clínicos irrelevantes (ou seja, (NIC1) no programa baseado em hrHPV, em comparação com aproximadamente 1,3 vezes mais resultados clinicamente

			relevantes (ou seja, NIC2+); esta diferença deveu-se principalmente a uma mudança na política nacional que recomendou a colposcopia, em vez da observação, de resultados ASC-US/LSIL positivos para hrHPV no programa baseado em hrHPV.
--	--	--	---

	Artigo 4	Artigo 5	Artigo 6
Base de dados	Medline	Medline	BVS
Ano	2019	2019	2019
Estado/ País	Grécia	África	Etiópia
Autores	Theodoros Agorastos et al.	Maremba Takzuza et al.	Muluken Gizaw et al.
Título	Implementation of HPV-based Cervical Cancer Screening Combined with Self-sampling Using a Midwifery Network Across Rural Greece: The GRECOSELF Study.	Use of Multiplex Polymerase Chain Reaction for Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women Attending Routine Cervical Cancer Screening in Harare.	Uptake of Cervical Cancer Screening in Ethiopia by Self-Sampling HPV DNA Compared to Visual Inspection with Acetic Acid: A Cluster Randomized Trial.
Objetivo	O objetivo principal do GRECOSELF foi explorar a implementação de testes primários de DNA do hrHPV com genotipagem do HPV 16/18 em amostras cervicovaginais auto-coletadas e comparar esta estratégia de rastreio do câncer do colo do útero com as práticas de rastreio atuais. A hipótese do estudo era que a auto-amostra combinada com o teste de ADN do hrHPV e a genotipagem integrada do HPV16/18 poderia ter um efeito significativamente melhor na detecção do CCU do que as práticas técnicas de rastreio oportunista utilizada na Grécia.	O objetivo deste estudo foi detectar genótipos HR-HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 e 58), utilizando reação em cadeia da polimerase multiplex (PCR), em swabs cervicovaginais armazenados de mulheres soropositivas como soronegativas que se reportam ao rastreio de rotina do CCU.	O objetivo deste estudo foi comparar a adesão aos procedimentos entre o teste de HPV com a autocoleta de amostras cervicais e a inspeção visual com ácido acético, incluindo todas as mulheres residentes nos grupos pré-definidos.
Tipo de estudo	Revisão sistemática de estudos observacionais	Estudo de rastreamento	Ensaio randomizado
Desfechos	O estudo GRECOSELF documentou que, no que diz respeito à prevenção secundária do CCU em mulheres residentes em zonas remotas da Grécia, a detecção do DNA de	O PCR multiplex interno detectou com sucesso 10 genótipos de hrHPV em amostras cervicovaginais de mulheres que se reportaram ao rastreamento CCU. O aumento do risco de infecção	Com uma sensibilização comunitária adequada e rigorosa, o teste de HPV por amostragem própria é viável, resultando na elevada adesão ao rastreio do CCU na Etiópia. O estudo

	hrHPV com o teste Cobas em amostras cervicovaginais auto-colhidas utilizando um cotonete seco é um método promissor em oposição ao rastreio oportunista baseado em citologia. A utilização de uma rede de obstetrícia para fornecer kits de auto-colheita poderia servir como uma opção para as mulheres, especialmente para países onde um programa nacional de rastreio do CCU não parece ser uma perspectiva para o futuro próximo.	por hrHPV, bem como múltiplas infecções genotípicas por hrHPV em mulheres soropositivas mostra a necessidade de as autoridades relevantes considerarem a implementação de ferramentas que detectem múltiplas infecções por hrHPV no Zimbabuê, onde a prevalência do HIV é elevada.	demonstrou que as mulheres com teste positivo para HPV eram mais propensas a fazer exames de acompanhamento. Independentemente da melhor utilização dos testes de HPV, para aumentar o rastreio baseado no HPV na Etiópia, a capacidade do sistema de saúde deve ser devidamente avaliada e reforçada, garantindo a presença de um ponto de cuidados para processar eficientemente as amostras recolhidas.
--	--	--	--

Fonte: Autoria própria, 2024.

Legenda: hrHPV (Papilomavírus humano de alto risco)

A análise dos artigos possibilitou a identificação dos protocolos adotados, bem como a faixa etária envolvida, os profissionais, as técnicas utilizadas e pontos positivos e negativos dos estudos (Quadro 2).

Quadro 2. Descrição dos protocolos

	Artigo 1	Artigo 2	Artigo 3
Título	Screening for Human Papillomavirus in a Low- and Middle-Income Country.	A community-based, cross-sectional study of hrHPV DNA self-sampling-based cervical cancer screening in rural Karnataka, India.	Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study.
Estado	Honduras	Karnataka, Índia	Holanda
Faixa Etária	Não informada	30-59 anos	30-60 anos
Profissionais envolvidos	Médicos e estudantes de medicina.	Médicos, Enfermeiros, Administradores, Técnicos de laboratório, Educadores sanitários e Agentes comunitários	Não informado
Protocolo de casos positivos	Caso positivo as pacientes eram submetidas a um exame de acompanhamento (Papanicolaou) em um centro oncológico local em San Pedro Sula.	A paciente era encaminhada ao acompanhamento no PHRII clínica Walk-in	Fazer citologia ou encaminhar direto para colposcopia e biópsia. O encaminhamento é feito diretamente para colposcopia para mulheres com diagnóstico de alto grau. Se as mulheres apresentavam anomalias citológicas cervicais de baixo grau (células

			escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)) na triagem primária, elas são aconselhadas a marcar uma consulta com seu médico de família após 6 meses para acompanhamento.
Técnica de coleta	Swabs	Auto coleta com swabs	Auto coleta com swabs
Técnica de Análise	PCR	hrHPV DNA Hybrid Capture 2 (HC2)	Kit Cobas® HPV em PCR
Pontos positivos e negativos do estudo	A falta de financiamento, de citopatologistas treinados para revisar as lâminas de exame de Papanicolaou e outros profissionais de saúde para acompanhamento que compõem a infraestrutura necessária não permitem o rastreamento rotineiro do CCU.	O estudo pode ajudar a preencher as lacunas sobre estratégias viáveis de rastreamento para o CCU relevantes para o contexto local para as mulheres residentes em áreas carentes do país.	Este é o primeiro estudo a relatar os resultados da implementação em todo o país de uma triagem baseada em hrHPV usando dados cito e histopatológicos coletados respectivamente. Foi possível comparar isso de forma confiável com o programa anterior baseado em citologia devido ao programa nacional de cobertura do PALGA. Porém o tempo de acompanhamento incluído no estudo foi menor para o programa baseado em hrHPV do que para o programa baseado em citologia, uma vez que o programa baseado em hrHPV foi implementado mais recentemente. Não foi possível analisar as características dos não participantes do programa, uma vez que as características destas mulheres não são captadas pelo PALGA.
Tipos de HPV testados	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68.	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68

	Artigo 4	Artigo 5	Artigo 6
Título	Implementation of HPV-based Cervical Cancer Screening Combined with Self-sampling Using a Midwifery Network Across Rural Greece: The GRECOSELF Study.	Use of Multiplex Polymerase Chain Reaction for Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women Attending Routine Cervical Cancer Screening in Harare.	Uptake of Cervical Cancer Screening in Ethiopia by Self-Sampling HPV DNA Compared to Visual Inspection with Acetic Acid: A Cluster Randomized Trial.
Estado	Grécia	África	Etiópia
Faixa Etária	25-60 anos	18-83 anos	18-68 anos
Profissionais envolvidos	Médicos, especialistas em colposcopia e patologia cervical	Não informado	Médico patologista

Protocolo de casos positivos	Mulheres positivas para pelo menos uma hrHPV são encaminhadas para colposcopia em um dos hospitais acadêmicos ou do sistema nacional de saúde participantes mais próximos de seu local de residência.	Não informado	Não informado
Técnica de coleta	Autocoleta com swabs	Swabs	Autocoleta
Técnica de Análise	PCR Cobas® HPV	PCR Multiplex	PCR
Pontos positivos e negativos do estudo	Foi positiva a grande dimensão da amostra e a utilização ativa de uma rede já estabelecida de parteiras, que atuam como profissionais de saúde pública em todo o país. As limitações do estudo são, em primeiro lugar, o fato de que, por vários motivos, nem todas as mulheres hrHPV-positivas detectadas durante o estudo aceitaram realizar a colposcopia; e em segundo lugar, que a informação sobre a história de rastreio do CCU foi fornecida pelas próprias mulheres e não por relatórios documentados, principalmente devido à falta de infraestruturas de registo na Grécia.	O teste detectou com sucesso 10 genótipos de hr-HPV em amostras cervicovaginais de mulheres que se reportaram ao rastreamento do CCU. Porém esse teste não foi implementado no País, foi feito somente um estudo que mostra a viabilidade de implementação desse método no País.	Não descrito
Tipos de HPV testados	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68.	16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 e 58.	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68.

Fonte: Autoria própria, 2024.

Legenda: hrHPV (Papilomavírus humano de alto risco)

DISCUSSÃO

A história natural do CCU geralmente apresenta um longo período de lesões precursoras, assintomáticas, curáveis na quase totalidade dos casos quando tratadas adequadamente, conhecidas como lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL ou NIC II/III). Já a lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL ou NIC I) representa a expressão citomorfológica de uma infecção transitória produzida pelo HPV e têm alta probabilidade de regredir, de tal forma que atualmente não é considerada como lesão precursora do CCU. (INCA, 2016).

A prática regular do exame citopatológico continua sendo amplamente adotada como a principal estratégia para o CCU. Alcançar uma alta abrangência na população-alvo é fundamental na atenção primária, pois está diretamente relacionada a uma redução significativa na incidência e mortalidade por CCU. Países onde mais de 50% da população-alvo realiza o exame citopatológico a cada três a cinco anos têm registrado taxas de mortalidade inferiores a três por 100 mil mulheres por ano. Em nações com cobertura superior a 70%, essa taxa é igual ou inferior a duas mortes por 100 mil mulheres por ano, conforme apoiado por evidências moderadas. (INCA, 2016).

Infecção cervical por Papilomavírus humano de alto risco (hrHPV) é considerada a principal causa do desenvolvimento de CCU. Isto levou ao desenvolvimento de testes moleculares inovadores de rastreio do HPV, que estão sendo incorporados nos programas de rastreamento em todo o mundo, isoladamente ou em combinação com a citologia, que é a ferramenta de rastreamento convencional. No estudo de Theodoros Agorastos et al. (2019) o uso do teste de DNA HPV no rastreio do CCU provou oferecer melhor proteção a longo prazo em comparação à citologia convencional. Segundo o estudo de TEIXEIRA et al. (2020), outra vantagem que o teste DNA-HPV traz é o aumento do tempo de triagem para resultados negativos de 3 para 5 anos, o que se mostra superior ao método de rastreamento por coleta.

O advento das modalidades de triagem molecular baseadas no HPV proporcionou novas possibilidades para o rastreamento do CCU, incluindo métodos para amostras cervicovaginais auto-coletadas. A auto amostragem pode ser eficaz para as mulheres que, por diversas razões, não seguem fielmente as recomendações preconizadas (AGORASTOS, Theodoros et al, 2019). O sucesso de um programa de rastreamento depende da implementação de protocolos e diretrizes bem definidas. Estes devem ser monitorados regularmente usando dados fidedignos para garantia da qualidade, para avaliar a eficácia e identificar danos potenciais (Clare A. Aitken et al, 2019).

Para testes de DNA de hrHPV, amostras vaginais auto coletadas são uma estratégia aceitável e mostraram sensibilidade e especificidade comparáveis às amostras coletadas por profissionais de saúde (Prajakta Adsul et al, 2019). Contudo, são necessários recursos substanciais para fornecer educação em saúde e aconselhamento individual para informar às mulheres assintomáticas sobre os benefícios dos testes e, mais importante ainda, para melhorar o cumprimento do

acompanhamento.

Uma revisão sistemática de estudos que incluíram a opção de auto-amostragem mostrou uma melhor participação entre mulheres que não frequentam programas de rastreamento rotineiramente. A opção de autocoleta também oferece a vantagem distinta de transferir as atividades de triagem da clínica para a comunidade. O teste de DNA hrHPV tem sido considerado uma opção muito econômica para países de baixa e média renda e é geralmente considerado viável se todas as mulheres com resultado positivo receberem tratamento (Prajakta Adsul et al, 2019).

Outra opção é o lisado de DNA de baixo custo que oferece os seguintes benefícios: em contraste com outros ensaios baseados em PCR que utilizam sondas de hidrólise, o equipamento pode funcionar com um gerador ou fontes de energia variáveis, pois o sistema retorna resultados apesar das interrupções de energia; o próprio sistema PCR utiliza LEDs que requerem pouca ou nenhuma manutenção; o método de extração de DNA utiliza materiais descartáveis mínimos e prontamente disponíveis; os reagentes liofilizados foram testados sem refrigeração por 2 semanas e mantiveram sua eficácia; e a combinação de reagentes liofilizados, lisado bruto e genotipagem de HPV realizada pelo instrumento torna a operação fácil de executar, adequada para testes em locais sem pessoal altamente treinado. Esses recursos permitem o diagnóstico de atendimento próximo ao paciente, o que é de importância crítica para combinar estratégias de triagem e tratamento em países de baixa e média renda (Aaron E. Atkinson et al, 2019).

De acordo com Prajakta Adsul et al. (2019), na Índia, a adesão ao acompanhamento proposto pelo estudo foi de aproximadamente 66,6%, o que foi menor em comparação com um estudo que relatou taxas de acompanhamento de 78% (MITTAL et al., 2015) quando a triagem foi implementada em centros primários de saúde. O motivo mais comum para a perda de acompanhamento foi a relutância da mulher em realizar o exame pélvico como exame de acompanhamento quando não apresentava nenhum sintoma.

Na Holanda, conforme descrito por Clare A. Aitken et al. (2019), a participação no programa baseado em hrHPV foi menor do que no programa baseado em citologia (61% vs 64%). A positividade da triagem e as taxas de encaminhamento direto foram maiores no programa baseado em hrHPV (taxa de positividade: 5% vs 9%; taxa de encaminhamento: 1% vs 3%). A detecção de NIC2+ aumentou de 11 para 14 por

1.000 mulheres examinadas.

Na Grécia, de acordo com Agorastos et. al. (2019), a forma como a auto-amostragem é fornecida para a triagem dos não participantes deve ser adaptada de acordo com as necessidades específicas e os recursos disponíveis para a população-alvo. De acordo com os resultados apresentados, a rede de parteiras sugerida por GRECOSELF é um meio promissor de aumentar a cobertura do rastreio, dada a geografia do país, bem como o contexto de cuidados de saúde primários já estabelecido. Além disso, de acordo com a literatura internacional, a taxa de adesão à colposcopia após uma amostra auto-colhida positiva para HPV é aceitável, porque a maioria das mulheres encaminhadas para colposcopia realmente a tinha.

CONCLUSÃO

A introdução de técnicas de triagem molecular baseadas no HPV, como o teste de DNA-HPV, representa um avanço no rastreamento do CCU em todo o mundo. Essas abordagens oferecem uma série de vantagens em relação aos métodos tradicionais de triagem, incluindo maior sensibilidade na detecção de anomalias cervicais, possibilitando a identificação precoce de lesões precursoras.

Além disso, o teste de DNA-HPV permite estender o intervalo entre os rastreamentos negativos de três para cinco anos, o que oferece maior comodidade às mulheres.

Outra vantagem importante é a possibilidade de auto amostragem, o que pode contribuir para a adesão das mulheres aos programas de rastreamento, especialmente aquelas que enfrentam barreiras de acesso aos serviços de saúde. Essa abordagem também pode ser particularmente útil em contextos onde há escassez de profissionais de saúde qualificados para realizar coletas cervicais.

No entanto, a implementação bem-sucedida desses programas requer uma abordagem abrangente que inclua educação sanitária, aconselhamento individualizado e monitoramento regular da qualidade dos serviços. Além disso, é essencial adaptar essas estratégias às necessidades específicas de cada população, levando em consideração fatores como acesso aos serviços de saúde, recursos disponíveis e preferências culturais.

Sendo assim, a integração de técnicas de triagem molecular baseadas no HPV nos programas de rastreamento do CCU oferece uma oportunidade única para

melhorar a eficácia e a eficiência desses programas, com o potencial de reduzir a incidência e mortalidade por essa doença em escala global.

REFERÊNCIAS

AGORASTOS, Theodoros; CHATZISTAMATIOU, Kimon; TSERTANIDOU, Athena; et al. Implementation of HPV-based Cervical Cancer Screening Combined with Self-sampling Using a Midwifery Network Across Rural Greece: The GRECOSELF Study. *Cancer Prev Res (Phila)*, p. 701–710, 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-31427275>>. Acesso em: 22 maio 2024.

AITKEN, Clare A; AGT, van; SIEBERS, Albert G; et al. Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BMC Med*, p. 228–228, 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-31829241>>. Acesso em: 22 maio 2024.

ATKINSON, Aaron E; ALBERTO, Carlos; BEJARANO, Suyapa; et al. Screening for Human Papillomavirus in a Low- and Middle-Income Country. *J Glob Oncol*, p. JGO1800233–JGO1800233, 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-31050922>>. Acesso em: 2 jun. 2024.

CÂNCER DE COLO DO ÚTERO: Vamos falar sobre isso? [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/folder_colo_2022_visualizacao.pdf>. Acesso em: 26 nov 2023.

DADOS E NÚMEROS SOBRE CÂNCER DO COLO DO ÚTERO Relatório Anual 2022. [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_colo_22setembro2022.pdf>. Acesso em: 22 maio 2024.

DADOS E NÚMEROS SOBRE CÂNCER DO COLO DO ÚTERO Relatório Anual 2022. [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_colo_22marco2023.pdf>. Acesso em: 22 maio 2024.

Fatores de Risco. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <[https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/fatores-de-risco#:~:text=Desta%20forma%2C%20o%20tabagismo%2C%20a,CANCER%2C%202007%3B%202009\)%20.](https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/fatores-de-risco#:~:text=Desta%20forma%2C%20o%20tabagismo%2C%20a,CANCER%2C%202007%3B%202009)%20.)>. Acesso em: 25 maio 2024.

GIZAW, Muluken; TEKA, Brhanu; RUDDIES, Friederike; et al. Uptake of Cervical Cancer Screening in Ethiopia by Self-Sampling HPV DNA Compared to Visual Inspection with Acetic Acid: A Cluster Randomized Trial. *Cancer Prev Res (Phila)*, p. 609–616, 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-31337647>>. Acesso em: 22 maio 2024.

GOMES DA SILVA, José. MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer. [s.l.: s.n.], 2016. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf>. Acesso em: 22 maio 2024.

HAHN, Erin E; MUNOZ-PLAZA, Corrine; ALTMAN, Danielle E; et al. De-implementation and substitution of clinical care processes: stakeholder perspectives on the transition to primary human papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening. *Implementation Science Communications*, v. 2, n. 1, 2021. Disponível em: <<https://implementationsciencecomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s43058-021-00211-z>>. Acesso em: 27 nov. 2023.

HPV e câncer do colo do útero. Paho.org. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>>. Acesso em: 26 maio 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>>. Acesso em: 26 de nov de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>>. Acesso em: 26 nov 2023.

JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA; DIAMA BHADRA VALE; JOANA FRÓES BRAGANÇA; et al. Cervical cancer screening program based on primary DNA-HPV testing in a Brazilian city: a cost-effectiveness study protocol. *BMC Public Health*, v. 20, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-08688-4>>. Acesso em: 27 nov. 2023.

MAREMBO, TAKUDZWA; DUBE MANDISHORA, RACHEAL ; BOROK, MARGARET. Use of Multiplex Polymerase Chain Reaction for Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women Attending Routine Cervical Cancer Screening in Harare. *Intervirolgy*, p. 90–95, 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-31412350>>. Acesso em: 22 maio 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. [s.l.: s.n., s.d.]. p.116 Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf>. Acesso em: 22 maio 2024.

MITTAL, Srabani; MANDAL, Ranajit; BANERJEE, Dipanwita; et al. HPV detection-based cervical cancer screening program in low-resource setting: lessons learnt from a community-based demonstration project in India. *CCC. Cancer causes & control/CCC, Cancer causes & control*, v. 27, n. 3, p. 351–358, 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-015-0708-z>>. Acesso em: 2 jun. 2024.

PETCA, Aida; ANDREEA BORISLAVSCHI; MONA ELENA ZV NCA; et al. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Experimental*

and Therapeutic Medicine, v. 20, n. 6, p. 1–1, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101476/>. Acesso em: 27 nov. 2023.

PRAJAKTA ADSUL; SRINIVAS, Vijaya; GOWDA, Savitha; et al. A community- based, cross- sectional study of hrHPV DNA self- sampling- based cervical cancer screening in rural Karnataka, India. International journal of gynaecology and obstetrics, v. 146, n. 2, p. 170–176, 2019. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.12859>. Acesso em: 22 maio 2024.

WORLD. Cervical cancer. Who.int. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Acesso em: 27 nov. 2023.