

Alexandre Pereira de Sousa

Cancro do Colo do Útero: Tendências e Estudos Recentes



Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2011

Alexandre Pereira de Sousa

Cancro do Colo do Útero: Tendências e Estudos Recentes



Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2011

Cancro do Colo do Útero: Tendências e Estudos Recentes

Alexandre Pereira de Sousa

Ass.: _____

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa,

como parte dos requisitos para a obtenção do grau de

licenciado em Ciências Farmacêuticas

Resumo

O cancro do colo do útero é o segundo cancro mais comum entre as mulheres, em todo o mundo, apesar do conhecimento no que respeita às suas causas e patogénese ter sofrido, nos últimos anos, um rápido avanço.

A infecção persistente por um dos quinze tipos de HPV de alto risco é a causa mais comum no aparecimento do cancro do colo do útero, sendo os génotipos 16 e 18 os mais recorrentes neste tipo de infecção, aparecendo em 60 a 70% dos casos reportados.

O diagnóstico precoce constitui o modo mais eficaz de combate ao cancro do colo do útero, uma vez que este sendo precocemente detectado tem elevadas probabilidades de ser debelado.

Tendo presente esta realidade, procurou-se aferir quais os desenvolvimentos científicos nesta área através da pesquisa exaustiva da informação contida em artigos científicos relacionados com o tema, abordando os avanços ao nível das técnicas de rastreio, nomeadamente o teste de HPV que determina a estirpe de HPV presente na infecção, e das técnicas de tratamento do cancro do colo do útero, que actualmente são cada vez mais direccionadas e menos invasivas.

A vacinação profilática, introduzida num passado recente nos mercados, mereceu especial atenção neste estudo, uma vez que representa um enorme avanço da ciência no domínio da prevenção do cancro do colo do útero. Da análise aos artigos científicos relacionados com a vacinação, ressaltou que novos caminhos se perspectivam no processo científico, especialmente no que concerne à procura de soluções não cirúrgicas para os casos de cancro já instalados.

Abstract

Cervical cancer is the second most common cancer among women worldwide, despite the knowledge concerning its causes and pathogenesis is, in recent years, expanding rapidly.

The persistent infection with one of the fifteen types of high risk HPV is the most common cause in the appearance of cervical cancer. The genotypes 16 and 18 are the most recurrent in this type of infection, appearing in 60 to 70% of reported cases.

An early diagnosis is the most effective way to fight cervical cancer since if detected early there is a higher chance of cure.

Taking into account this reality, the purpose of the current work is to compile the scientific developments in this area through comprehensive research of the information contained in scientific articles related to the topic, addressing the advances in screening techniques, namely the HPV test that determines the strain of HPV present in the infection, and the techniques for treatment of cervical cancer, which are currently more focused and less invasive.

The prophylactic vaccination against HPV, introduced recently in the markets, deserved special attention in this study, since it represents the tremendous advance of science in the prevention of cervical cancer. From the analysis of the scientific articles related to vaccination, stand out the new paths that lie ahead in the scientific process, especially with regards to finding non-surgical approaches for some cancers already existent.

Agradecimentos

Agradeço a todos que (directa ou indirectamente) contribuíram para a realização desta monografia, fundamental para o enriquecimento do meu conhecimento científico.

À Prof. Doutora Carla Martins, minha orientadora neste trabalho, um especial agradecimento, pelo seu apoio e orientação. Obrigado por toda a disponibilidade demonstrada para com a elaboração desta monografia.

À Emília Pereira pela colaboração e disponibilidade neste estudo.

Finalmente à minha esposa pela ajuda no dia-a-dia e motivação para concluir esta prova.

Obrigado!

Índice Geral

INTRODUÇÃO	15
I - CANCRO DO COLO DO ÚTERO OU CANCRO CERVICAL	17
CAPÍTULO I	18
1. Cancro do Colo do Útero	18
1.1. Tipologias do Vírus do Papiloma Humano	21
1.2. Prevalência do Cancro do Colo do Útero	23
1.2.1. Factores de Risco do Cancro do Colo do Útero	25
1.3. Sintomatologia e Expressão da Carcinogénese	27
1.4. Formas de Contágio do HPV	31
CAPÍTULO II	33
2.1. A importância do Rastreio na Detecção Precoce do Cancro do Colo do Útero	33
2.1.1. Técnicas de Rastreio	36
2.1.1.1. Citologia Cervical	36
2.1.1.2. Teste do HPV	38
2.1.2. Interpretação de Resultados: A Classificação de Bethesda	40
2.2. Técnicas de Tratamento do Cancro	43
II - A VACINAÇÃO E O SEU PAPEL NO COMBATE AO CANCRO DO COLO DO ÚTERO	47
CAPÍTULO I	48
1.1. Um longo Caminho Percorrido e a Percorrer: O Papel da Investigação Científica	48
1.2. Vacinação: A abordagem profilática ao Cancro do Colo do Útero	49
1.2.1. Objectivos da Vacinação	49
1.2.2. Vacinas Profiláticas do HPV	50
1.2.2.1. Vacina Quadrivalente - Gardasil®	51
1.2.2.2. Vacina Bivalente - Cervarix®	54

1.3. Amplitude da Vacinação	56
1.3.1. Principais Grupos a Vacinar	56
1.3.2. Modo de Administração das Vacinas	59
1.3.3. Segurança e Contra-Indicações das Vacinas	60
1.3.4. Imunogenicidade e Protecção Cruzada	62
CAPÍTULO II	66
2.1. Princípios Éticos: Prós e Contras da Vacinação	66
2.2. O Papel da Educação/Informação como Complementares à Vacinação	68
CONCLUSÃO	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
ANEXOS	83

Índice de Figuras

Figura 1 - Útero (adaptado de A.D.A.M. - Enciclopédia Multimédia).	18
Figura 2 - Progressão do cancro do colo do útero (adaptado de Sanofi Pasteur MSD).	19
Figura 3 - Vírus do HPV infectando células epiteliais (Fonte: Pencubanexile.org - Health Medical Information).	21
Figura 4 - Fases de pré-malignidade do cancro do colo do útero (Fonte: Emory University School of Medicine - Cancerquest).	30
Figura 5 - Cervex-Brush [®] (Fonte: CervexBrush.com).	37
Figura 6 - Estadiamento do cancro do colo do útero (adaptado de Cervicalcancer.com).	45
Figura 7 - Gardasil [®] (Fonte: The Epoch Times).	51
Figura 8 - Eficácia da Gardasil [®] nos ensaios FUTURE I e II (adaptado de Ault, 2007).	52
Figura 9 - Cervarix [®] (Fonte: Pulsetoday).	54
Figura 10 - Esquema da imunogenicidade da vacina Gardasil [®] (adaptado de Stanley, 2008).	62
Figura 11 - Esquema da imunogenicidade da vacina Cervarix [®] (adaptado de Paavonen <i>et al.</i> 2007).	63

Índice de Tabelas

Tabela 1: Classificação das estirpes de HPV segundo o seu potencial oncogénico (adaptado de Muñoz <i>et al.</i> , 2003).	22
Tabela 2: Percentagem de lesões atribuídas aos tipos específicos de HPV (adaptado de Muñoz <i>et al.</i> , 2003).	23
Tabela 3: Classificação de Bethesda 2001: Interpretação/Resultados (adaptado de Solomon e Nayar, 2005).	41
Tabela 4: Interpretação dos resultados citológicos (adaptado de Alves, 2003). ...	42
Tabela 5: Classificação de estadiamento do cancro do colo do útero (adaptado de SPG, 2007).	44
Tabela 6: Tratamentos realizados em Portugal nos diferentes estádios do cancro do colo do útero.	46
Tabela 7: Composição qualitativa e quantitativa da vacina Gardasil [®] (adaptado de Infarmed, 2006).	53
Tabela 8: Composição qualitativa e quantitativa da vacina Cervarix [®] (adaptado de Infarmed, 2007).	56
Tabela 9: População alvo para vacinação.	58
Tabela 10: Idades recomendadas para vacinação.	58

Lista de Abreviaturas

AC - Grupo Acetil

ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices

A.D.A.M. - Animated Dissection of Anatomy for Medicine

ADC - Adenocarcinoma

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AGC - Células Glandulares Atípicas

AIS - Adenocarcinoma *in situ* endocervical

ARS - Administração Regional de Saúde

ASC - Células escamosas atípicas

ASCCP - American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ASC-H - Células escamosas atípicas não podendo ser excluída HSIL

ASC-US - Células escamosas atípicas de significado indeterminado

CAOG - Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia

CCU - Cancro Colo do Útero

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CIN 1;2;3 - Neoplasia intra-epitelial cervical 1;2;3

CIS - Carcinoma *in situ*

DGS - Direcção Geral de Saúde

DST - Doenças Sexualmente Transmissíveis

EMA - European Medicines Agency

FDA - Food and Drug Administration

FIGO - Federação Internacional de Ginecologia Oncológica

FUTURE - Females united to unilaterally reduce Endo/ectocervical disease

GACVS - Global Advisory Committee on Vaccine Safety

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV - Vírus do Papiloma Humano

HSIL - Lesão pavimentosa intra-epitelial de alto grau

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

IPO - Instituto Português de Oncologia

IPOP - Instituto Português de Oncologia do Porto

MITT - Modified intention to treat

MPL - Lípido A monofosforilado

LSIL - Lesão pavimentosa intra-epitelial de baixo grau

NSIL - Negative for intraepithelial lesion or malignancy

OMS - Organização Mundial de Saúde

Pap - Papanicolau

PATRICIA - Papilloma Trial Against Cancer In Young Adults

PCR - Polymerase Chain Reaction

PNV - Plano Nacional de Vacinação

RNA - Ácido ribonucleico

SPG - Sociedade Portuguesa de Ginecologia

SPGO - Sociedade Portuguesa de Ginecologia Oncológica

VLP - Virus Like Particles

Introdução

Na maioria dos países desenvolvidos, o cancro apresenta-se como a segunda causa de morte, precedido pelas doenças cardiovasculares. Esta realidade estende-se já aos países menos desenvolvidos, onde dados epidemiológicos recentes demonstram haver um aumento de mortes devido a esta patologia ^(a) WHO, 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê que ocorra um aumento da mortalidade devido ao cancro em todo o mundo, sendo consequência do aumento demográfico e envelhecimento da população.

Estes dados acentuam a enorme carga negativa inerente à terminologia cancro, conectada com um sentido de fatalidade que provoca angústia incomensurável a quem é diagnosticado.

No sentido de contrariar esta visão pessimista e fatalista, a presente monografia aborda o tema cancro. Sabendo ser impossível abarcar o cancro em todas as suas múltiplas variantes, optou-se por direccionar o estudo para o Cancro do Colo do Útero (CCU). Justifica-se a selecção do tema pela recente chegada ao mercado da vacinação profiláctica para este tipo de cancro, o que abre uma janela de optimismo na procura da cura para esta patologia.

A elaboração deste estudo teve como objectivo conhecer o alcance, as potencialidades e as dificuldades associadas ao Cancro do Colo do Útero. Perante tal objectivo, procurou-se encontrar respostas para as seguintes questões:

- ❶ Qual a causa da doença?;
- ❷ Quais são os sintomas e o diagnóstico para o cancro do colo do útero?;
- ❸ Qual ou quais os possíveis tratamentos?;
- ❹ Quais as últimas tendências no que diz respeito ao cancro do colo do útero?.

A monografia encontra-se dividida em duas partes. Na primeira parte procurou-se responder às três primeiras questões, ou seja, explicitar à luz do conhecimento científico o que é o cancro do colo do útero, como surge, qual a sua prevalência, que sintomatologia apresenta, como classificá-lo e como tratá-lo.

Na segunda parte, a pesquisa centrou-se na vacinação, tentando explicitar como se processou a investigação científica que conduziu ao aparecimento das vacinas, qual a sua eficácia e qual a amplitude da sua aplicação.

Procurou-se aflorar alguns princípios éticos inerentes à vacinação, bem como demonstrar a importância da informação/educação como complementares de uma vacinação profiláctica.

Quanto à metodologia utilizada, o estado da arte realizou-se através da pesquisa de artigos em vários motores de busca, como o PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), o Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>), o b-on (<http://www.b-on.pt/>) e o Google Académico (<http://scholar.google.pt/>), considerados estes como critério inicial para selecção. A partir dos sistemas de busca, utilizou-se as palavras-chave "*cancro do útero*", "*Papilomavírus*" e também "*cervical cancer*". Foram seleccionados apenas os artigos na língua inglesa, espanhola e portuguesa, publicados no período compreendido entre 01/01/00 e 30/01/11. Foram também incluídas publicações de órgãos oficiais, bem como informações de livros médicos sobre o tema em discussão.

Parte I - Cancro do Colo do Útero ou Cancro Cervical

Os tumores malignos figuram entre as três causas mais comuns de morte em Portugal (Direcção Geral de Saúde, 2005), sendo que o seu peso proporcional regista um aumento progressivo acentuado.

O cancro é um importante problema de Saúde Pública que afecta os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Esta patologia é responsável por mais de seis milhões de óbitos por ano, representando cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo (^a) WHO, 2006). Embora as taxas de incidência de cancro sejam maiores entre os países desenvolvidos, dos dez milhões de novos casos anuais de cancro, cinco milhões e meio são diagnosticados nos países em desenvolvimento (Guerra *et al.*, 2005).

São múltiplas as definições do conceito de cancro, denotando-se uma convergência de opiniões nos diferentes autores. Assim, segundo Jacob *et al.*, (2002):

A carcinogénese é um processo de múltiplas etapas que envolve tanto mudanças genéticas quanto epigenéticas, culminando na activação dos genes supressores de tumor.

O cancro resulta de “(...) uma proliferação anárquica e incontrolada das células de um órgão, ocorrendo uma multiplicação infinita até que se forma um tumor.” (Direcção Geral de Saúde, 2004). O tumor maligno pode sofrer um aumento de volume de tal ordem que pode comprimir ou mesmo destruir os órgãos vizinhos, assumindo um papel de invasor. Conforme Bowxer e Waxman (2006):

O cancro não é uma doença isolada mas uma colecção de muitas doenças que partilham características comuns. O cancro é largamente visto como uma doença de origem genética causada por mutações de ácido desoxirribonucleico (ADN) que fazem com que as células se multipliquem incontrolavelmente.

Capítulo I

1 - Cancro do Colo do Útero

O útero tem a dimensão e a forma de uma pêra média e mede cerca de 7,5 cm de comprimento e 5 cm de largura (Figura 1) (Seeley *et al.*, 2003). Este órgão é ligeiramente achatado no sentido antero-posterior e localiza-se na cavidade pélvica com a porção mais arredondada e de maior diâmetro transversal, designado de fundo, orientado para cima e a porção mais estreita, denominado de colo uterino, dirigido para baixo. A porção do útero entre o fundo e o colo uterino é designada corpo. Uma ligeira constrição, ou istmo, marca a junção do colo com o corpo. No interior do útero situa-se a cavidade uterina que se estende através do canal cervical e abre para a vagina através do orifício externo do canal cervical ou óstio.

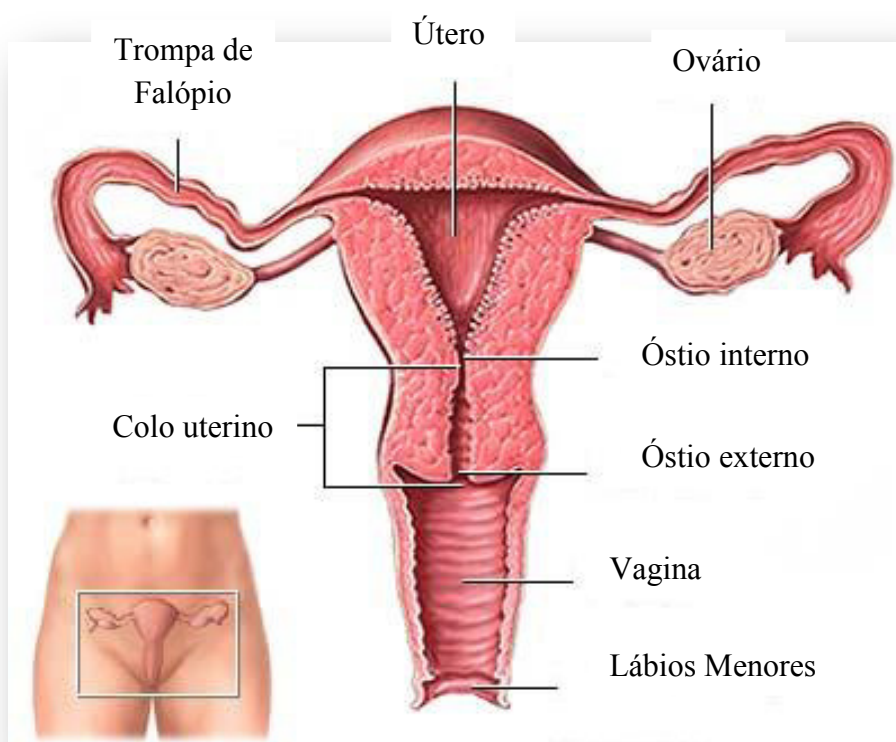


Figura 1 - Útero (adaptado de A.D.A.M. - Enciclopédia Multimédia).

O cancro do colo do útero desenvolve-se no colo do útero, que é a extremidade inferior do útero que liga o corpo do útero à vagina. Este tipo de cancro resulta do

desenvolvimento anómalo das células do colo do útero, que se multiplicam de forma descontrolada, originando lesões que por vezes evoluem para lesões cancerígenas (Figura 2). As células anormais evoluem de um modo lento, demorando muitos anos desde as fases iniciais até ao cancro do colo do útero (ECCA, 2009).

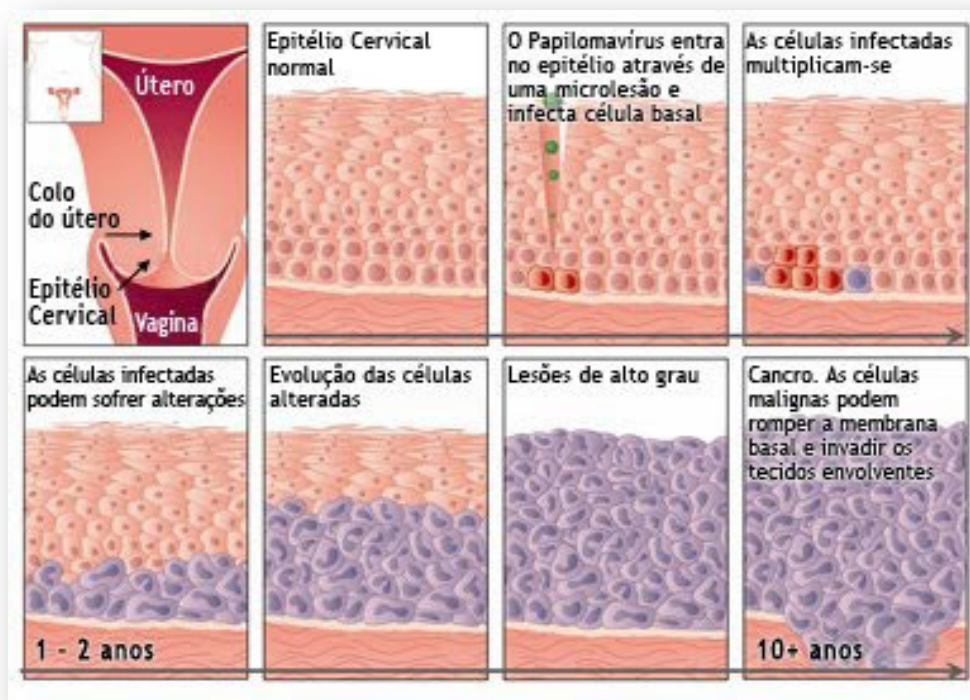


Figura 2 - Progressão do cancro do colo do útero (adaptado de Sanofi Pasteur MSD).

Nas fases iniciais da progressão da doença, o tratamento é relativamente fácil, contudo, e porque geralmente são assintomáticas, não apresentando sinais visíveis, só são detectadas por rastreio (Murria *et al.*, 2006).

O cancro do colo do útero é o segundo cancro mais frequente no sexo feminino e representa cerca de 10% de todos os cancros na mulher (SPG, 2007). A infecção pelo papilomavírus humano representa um autêntico desafio em termos de Saúde Pública, afectando milhões de indivíduos em todo o mundo. Em Portugal, por ano, estima-se em cerca de 1.000 novos casos e 350 mulheres morrem devido a esta doença, correspondendo a uma taxa de incidência de 13.5/100.000 e a uma taxa de mortalidade de 4.5/100.000. Estes valores são os mais elevados da Europa Ocidental. Em 2002, morreram 29.814 europeias com esta patologia (Ribas, 2007). Nos Estados Unidos, o

cancro do colo do útero está entre os três mais frequentes cancros ginecológicos e representava, em 2005, o 3º tipo de cancro mais comum entre as mulheres (^a) WHO, 2006). Nos países subdesenvolvidos, onde os recursos de saúde são escassos, este tipo de cancro continua a ser responsável por um número significativo de mortes.

O cancro do colo do útero não apresenta uma origem hereditária, ao contrário de muitos outros tipos de cancro. Este cancro resulta, na sua maioria, da infecção causada por um vírus, o Vírus Papiloma Humano (HPV), sendo uma das doenças sexualmente transmitidas (DST) mais comuns. Existem vários estudos que comprovam que a maioria das mulheres sexualmente activas esteve já exposta ao contacto com este vírus em determinada altura da vida (Bosch e Sanjosé, 2003). Em algumas faixas etárias e grupos étnicos da população feminina americana, os estudos demonstraram que 70% das mulheres esteve já em contacto com o HPV (Bosch e Sanjosé, 2003).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), no início da década de 2000, estimava que seriam cerca de 630 milhões de indivíduos infectados, ou seja, aproximadamente 13% da população mundial. Este organismo avançava com uma estimativa de 30 milhões de novos casos por ano (^b) WHO, 2001).

O cancro do colo do útero resulta do desenvolvimento de células anormais a partir de lesões precursoras denominadas lesões intra-epiteliais escamosas, classificadas como de alto ou baixo grau, dependendo do nível de ruptura da diferenciação epitelial (Wolschick *et al.*, 2007).

O desenvolvimento do cancro cervical, ou do colo uterino, processa-se em 4 etapas (Schiffman *et al.*, 2007):

- ❶ Transmissão do HPV;
- ❷ Persistência de infecção viral;
- ❸ Progressão de células infecciosas a um estado pré-cancro;
- ❹ Carcinoma invasivo.

1.1 - Tipologias do Vírus do Papiloma Humano

O HPV pertence à família *Papovaviridae*, género Papiloma e espécie papilomavírus humano. Este vírus não possui uma só tipologia, correspondendo a uma das mais comuns espécies de vírus humanos.

O HPV (Figura 3) é um vírus de ADN de dupla cadeia capsulado. Apresenta estabilidade ambiental, resistindo à acção dos detergentes. Contudo, este vírus pode ser inactivado por aquecimento a uma temperatura superior a 57°C e por acção de alguns desinfectantes.

O HPV é transmitido por contacto pessoal, podendo a transmissão ocorrer por via sexual, pelas mucosas e pelo contacto com a pele, infectando quer células internas, quer externas do organismo. As manifestações clínicas de uma infecção por HPV podem ocorrer à superfície da pele, da boca, da língua, da garganta, das amígdalas, da vagina, do pénis, do colo do útero e do ânus (Lalonde, 2005).

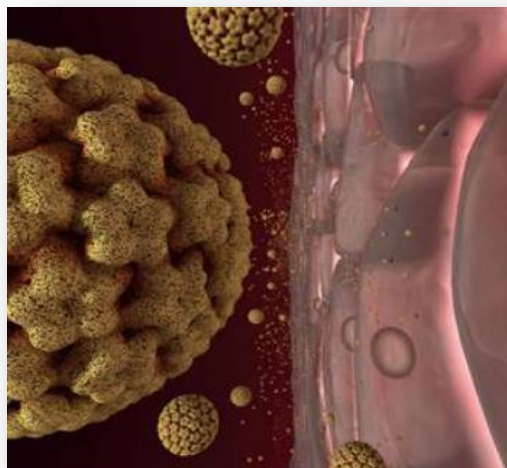


Figura 3 - HPV infectando as células epiteliais (Fonte: Pencubanexile.org - Health Medical Information).

O HPV é um vírus que infecta o epitélio. Em 2006, Trottier e Franco referiram a existência de mais de 120 estirpes de HPV diferentes, e que destas mais de 40 afectam o revestimento epitelial do tracto anogenital (Trottier e Franco, 2006).

As estirpes de HPV classificam-se, de um modo geral, como tipos de alto ou baixo risco, de acordo com o seu potencial oncogénico e a sua associação ao carcinoma do colo do útero (Muñoz *et al.*, 2003) (Tabela 1). Certas estirpes de HPV geralmente infectam ou o epitélio mucoso ou o cutâneo. As estirpes cutâneas provocam mais frequentemente verrugas de pele. As estirpes de HPV que infectam o epitélio mucoso podem causar papilomas benignos da conjuntiva, orais, nasais, da mucosa genital e da mucosa aerodigestiva, estando associados a malignidades (alto risco) (Widdice e Moscicki, 2008).

Tabela 1: Classificação das estirpes de HPV segundo o seu potencial oncogénico (adaptado de Muñoz *et al.*, 2003).

Classificação de Risco	Tipo de Vírus
Alto Risco	Tipos 16, 18, 31, 33, 35 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82.
Provável Alto Risco	Tipos 26, 53 e 66.
Baixo Risco	Tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP108.
Risco Indeterminado	Tipos 34, 57 e 83.

Apesar das estirpes de alto risco carcinogénico variarem entre as 10 e as 15, a sua contribuição na disseminação do cancro do colo do útero não é, de todo, uniforme sendo que as estirpes 16 e 18 são as que se encontram presentes em cerca de 70% dos casos e, mais concretamente, a estirpe 16 surge em cerca de 50% dos casos (Kahn, 2009).

Tabela 2: Percentagem de lesões atribuídas aos tipos específicos de HPV (adaptado de Muñoz *et al.*, 2003).

Tipo de HPV	Tipo de Lesão	Percentagem
HPV 16, 18	Cancro Cervical	70%
	Lesão de Alto Grau Cervical	50%
	Lesão de Baixo Grau Cervical	30%
	Cancro Anal	~ 70%
	Cancro Vulva/Vagina/Pénis	~ 40%
	Cancro Cabeça e Pescoço	~ 3-12%
HPV 6, 11	Lesão de Baixo Grau Cervical	5-25%
	Condilomas Genitais	90%
	Papilomatose Respiratória Recorrente	90%

No geral, uma infecção por HPV não conduz ao desenvolvimento do cancro, todavia, os estudos comprovam que 99% das mulheres com cancro do colo do útero estão infectadas por estirpes de alto risco de HPV (IPOP, 2010).

1.2 - Prevalência do Cancro do Colo do Útero

São múltiplos os estudos que apontam a existência de uma certa prevalência da infecção por HPV entre as mulheres mais jovens (Baseman e Koutsky, 2005; Furumoto e Irahara, 2002).

Importa salientar que a infecção por HPV não é exclusiva do sexo feminino, uma vez que quer mulheres quer homens podem ser infectados no decurso de uma relação (Schiffman *et al.*, 2007). No entanto, as taxas de prevalência e os padrões de infecção

são menos conhecidas no sexo masculino, pelo facto de não existirem métodos sensíveis para detectar este vírus nos homens (Partridge e Koutsky, 2006).

Existem diferenças entre a prevalência de infecção por HPV e o risco efectivo de cancro do colo uterino. Apesar do risco de infecção e a prevalência do HPV apresentarem taxas mais elevadas nas mulheres jovens, é também neste grupo que as infecções provocadas por este vírus são mais vezes transitórias e, tendencialmente, resolvidas pelo próprio organismo (Baseman e Koutsky, 2005).

Naucler *et al.* (2007) referiram que a partir dos 40 anos de idade existe maior incidência do cancro cervical.

A nível mundial, e considerando dados de 2005, estimou-se que 4 em cada 10 mulheres é HPV positiva um ano após o início da actividade sexual, sendo que ao fim de dois anos essa taxa sobe para 6 em cada 10 mulheres (Baseman e Koutsky, 2005).

Em Portugal e, como referido anteriormente, a incidência é de 13 a 14 casos/100.000, ocorrendo quase 1000 novos casos anuais de carcinoma do colo uterino. Há uma distribuição bimodal da prevalência, com um primeiro pico na faixa etária dos 35 aos 39 anos e um segundo pico na faixa etária dos 60 aos 64 anos de idade, sendo que 85% dos cancros cervicais invasivos surgem após os 45 anos (IPOP, 2010; SPG, 2007).

Uma estimativa realizada nos EUA aponta para que ocorram 6,2 milhões de novas infecções por HPV por ano, sendo que entre as adolescentes a prevalência de infecção se situe nos 64%. No grupo etário dos 15 anos aos 24 anos essa taxa sobe para os 75% (CDC, 2009).

Em Portugal, num estudo recente abrangendo 2326 mulheres representativas da população feminina portuguesa, verificou-se que 19,4% tinham infecção activa. No grupo etário entre os 20 e os 24 anos, a taxa de prevalência atingiu os 28,8%. A partir dessa faixa etária e até aos 49 anos, essa taxa desceu para os 10% e entre os 50 anos até aos 65 anos fixou-se nos 6% (SPG e SPGO, 2010).

1.2.1 - Factores de Risco do Cancro do Colo do Útero

A etiologia do carcinoma do colo do útero não se encontra especificamente determinada. A principal descoberta nesta área prende-se com o reconhecimento de que esta patologia está, geralmente, associada a uma infecção por algumas estirpes do HPV (Castellsagué *et al.*, 2006; Alves, 2003).

A par da correlação entre a infecção por HPV e o desenvolvimento do carcinoma do colo uterino, é possível estabelecer uma relação com outros factores de risco, nomeadamente (adaptado de CDC, 2009):

- ❶ Início de vida sexual activa antes dos 20 anos;
- ❷ Múltiplos parceiros sexuais;
- ❸ Parceiro sexual com multiplicidade de contactos;
- ❹ Parceiro sexual com historial de DST;
- ❺ Historial clínico com DST, especialmente virais;
- ❻ Uso de anticoncepcionais hormonais associados a hábitos tabágicos e excesso de peso;
- ❼ Imunossupressão.

Dos principais factores de riscos associados à infecção por HPV destacam-se os factores de natureza sexual, ou seja, o comportamento sexual detém um forte impacto na infecção causada por este vírus (CDC, 2009).

A idade, por si só, não se apresenta como um factor de risco. Contudo, a idade em que ocorre a primeira relação sexual é considerado como um dos principais factores de risco, especialmente se essa relação tiver ocorrido numa idade precoce (Wee *et al.*, 2008).

São vários os estudos que referem existir maior prevalência da infecção por HPV entre as jovens cuja iniciação sexual foi precoce e entre aquelas que tiveram um curto

intervalo de tempo entre a menarca e o “*debut*” sexual (Di Pietro *et al.*, 2008). Uma das razões explicativas para este facto reside segundo Medeiros *et al.* (2005):

“(…) na consideração de que a zona de transformação do epitélio cervical é mais proliferativa durante a puberdade e a adolescência (período vulnerável), sendo especialmente susceptível a alterações que podem ser induzidas por agentes transmitidos sexualmente, entre eles o HPV.”

Nas mulheres, o risco de infecção por HPV é aumentado face ao número de parceiros sexuais, à própria história sexual dos parceiros, à frequência das relações sexuais, a anteriores infecções vaginais pelo vírus herpes simples e pela presença de verrugas genitais (Moscicki *et al.*, 2001).

Apresentam-se como factores de risco adicionais, no desenvolvimento do cancro do colo do útero, os hábitos tabágicos, o uso de anticoncepcionais orais, a exposição anterior a outras DST's, na qual se inclui a *Chlamydia*, a obesidade, entre outros factores correlativos (Castellsagué *et al.*, 2006; Cox, 1995).

A administração de contraceptivos orais ainda está a ser investigada, no entanto estas substâncias podem apresentar um efeito sobre o crescimento das anormalidades glandulares do colo do útero. Duarte-Franco *et al.* (2001) referiram a existência de um risco excessivo do cancro do colo do útero associado ao uso a longo termo de contraceptivos orais (12 anos ou mais). Segundo estes autores, a associação é de algum modo mais forte para adenocarcinomas do que para carcinomas das células escamosas.

Apesar da nicotina não ser considerada um agente causal, o tabaco predispõe ao desenvolvimento do cancro cervical por diminuir o limiar de imunidade celular (Alves, 2003).

Nos homens, tal como nas mulheres, o número de parceiras sexuais potencia o risco de infecção por HPV, ou seja, quanto maior o número ao longo da vida e no último ano, maior a probabilidade de se ser infectado. Além deste factor, existem estudos que referem uma maior incidência entre os homens não circuncidados, apresentando estes maior risco de infecção e persistência da mesma (Svare *et al.*, 2002).

Todos os indivíduos imunodeprimidos, quer pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), quer por imunossupressão pós-transplante de órgão, têm um risco potencial acrescido de infecção por HPV. Adicionalmente estes indivíduos estão, ao mesmo tempo, mais sujeitos a múltiplas infecções por diferentes estirpes de HPV e, conseqüentemente, a um maior risco de desenvolver doenças associadas a este vírus (Palefsky e Holly, 2003).

Outros factores de risco no desenvolvimento do cancro do colo do útero que importa referenciar são: a paridade, a idade da primeira gravidez e os factores nutricionais.

Quanto à idade da primeira gravidez e paridade, vários autores referem que estes serão factores de risco se a mulher adoptar na sua vida sexual um comportamento de promiscuidade, de outro modo não parece ser possível estabelecer qualquer relação (Alves, 2003).

Os factores nutricionais, segundo o Instituto Nacional do Cancro Americano, apresentam-se como factores correlativos do risco de desenvolvimento do cancro do colo do útero. Associa-se uma diminuição da persistência do HPV a níveis mais elevados de consumo de vegetais e frutas, sendo vários os estudos a demonstrar que níveis mais baixos de anti-oxidantes, aliados a baixos níveis de ácido fólico aumentam o risco de neoplasia intra-epitelial cervical (CIN). Baixos níveis de alfa-tocoferol foram encontrados em doentes HPV-positivos com neoplasia intra-epitelial cervical. Os estudos demonstraram, também, existir uma redução de 56% no risco de persistência de infecção por HPV nas mulheres com maiores concentrações de licopeno ao nível do plasma, pelo que se sugere o consumo de vegetais com licopeno (News-Medical.net, 2011).

1.3 - Sintomatologia e Expressão da Carcinogénese

Os sintomas e os sinais associados à neoplasia do colo do útero dependem do estado da doença. Segundo Andrade *et al.* (2001), as lesões pré-neoplásicas e as micro-invasoras são assintomáticas. A maioria das pessoas infectadas por HPV não apresenta quaisquer sintomas e esta infecção será ultrapassada sem recurso a tratamentos terapêuticos. Outro

dado relevante é que mais de 90% da sintomatologia detectada desaparece no prazo de 2 anos (Cutts *et al.*, 2007).

A hemorragia vaginal anormal é o sintoma mais comum de apresentação do cancro cervical invasivo. Nas mulheres sexualmente activas, as coitorragias são o sintoma mais habitual, sendo também frequentes as hemorragias entre as menstruações e no período pós-menopáusico. Nos casos mais avançados podem surgir dores abdominais, sintomas urinários, digestivos, respiratórios ou outros (SPG, 2007).

O HPV atinge, através de microabrasões no epitélio, as células basais epiteliais do colo do útero onde persiste, durante períodos de tempo variáveis, num estado latente sem expressão ou sem manifestar qualquer tipo de inflamação que desperte os sinais de alerta e, conseqüentemente, a resposta imunitária (Stanley, 2009).

Apesar da maioria das infecções por HPV serem transitórias, não apresentando geralmente sintomas, a infecção persistente é a principal causa dos cancros cervicais, bem como de outros cancros anogenitais. Deste modo, justifica-se a necessidade de um rastreamento populacional cada vez mais completo e abrangente, centrando-se as preocupações na melhoria do diagnóstico (Wolschick *et al.*, 2007).

A infecção por HPV pode expressar-se em três formas distintas (Brown *et al.*, 1999):

- ❶ Clínica: Condiloma acuminado (lesões benignas induzidas por estirpes de HPV de baixo risco - tipo 6 e 11).

- ❷ Sub-Clínica:
 - ↪ Lesões Benignas - Condilomas planos (lesões benignas induzidas por estirpes de HPV de baixo risco - tipo 6 e 11);

 - ↪ Lesões Pré-Malignas ou Malignas (lesões induzidas por estirpes de HPV de alto risco, principalmente, do tipo 16 e 18).

③ Latente: Sem manifestação clínica (só detectável por teste de HPV).

O cancro do colo do útero desenvolve-se a partir de lesões precursoras que se denominam por lesões intra-epiteliais escamosas, que são classificadas de lesões de baixo ou alto grau consoante o seu nível de ruptura na diferenciação epitelial (Brown *et al.*, 1999). A produção viral ocorre nas lesões de baixo grau estando restrita às células basais, mas algumas das infecções por HPV progridem para neoplasia intra-epitelial cervical (CIN), sendo que o ADN viral está integrado no genoma da célula hospedeira e nenhuma produção viral é observada (Wolschik *et al.*, 2007).

A progressão das lesões não tratadas para carcinoma micro-invasivo e invasivo está associada à integração do genoma do HPV nos cromossomas hospedeiros, com perda ou interrupção associada ao gene precoce E2 e subsequente sobre-expressão dos oncogenes E6 e E7 (Stanley, 2009; Mandic e Vujkov, 2004).

As lesões intra-epiteliais de baixo grau, frequentemente verrugas genitais, lesões cervicais, vaginais, vulvares e penianas, são transitórias e mínimas sendo que, na maior parte das vezes, nem chegam a ser reconhecidas (Cutts *et al.*, 2007).

Todavia não devem ser menosprezados os sintomas, quer físicos quer psicológicos, que estas lesões provocam nos seus portadores, nomeadamente, quanto à sintomatologia física, o prurido, a sensação de ardência, o leve corrimento sanguíneo nos contactos sexuais. Ao nível psicológico, os principais sintomas relacionam-se com a disfunção sexual, o sentimento de vergonha e culpa, a rejeição por parte dos parceiros, a perda do desejo e do prazer sexual (Lalonde, 2005).

As lesões de alto grau, nas quais se incluem as lesões de pré-malignidade, sendo também geralmente assintomáticas, quando detectadas pelo teste de Papanicolau ou pela colposcopia, provocam alterações ao nível psicológico nas mulheres, como a ansiedade e medos conectados com a palavra cancro, as dificuldades no desempenho sexual, as alterações da percepção da imagem corporal, as preocupações com a possibilidade de perda das funções reprodutivas (Lalonde, 2005). Somente as neoplasias em estado

avançado apresentam sintomas físicos, nomeadamente perdas de urina ou fezes pela vagina, persistência de dor pélvica, perda sistemática de peso e anorexia (SPG, 2007).

A partir do exame citológico das células cervicais é possível detectar a fase de pré-malignidade do cancro cervical. Estas alterações de pré-malignidade (Figura 4) podem ser representadas num espectro de anormalidades histológicas que vão desde a displasia mínima (CIN 1), a displasia moderada (CIN 2), a displasia severa/carcinoma *in situ* (CIN 3) (Schiffman e Castle, 2003).

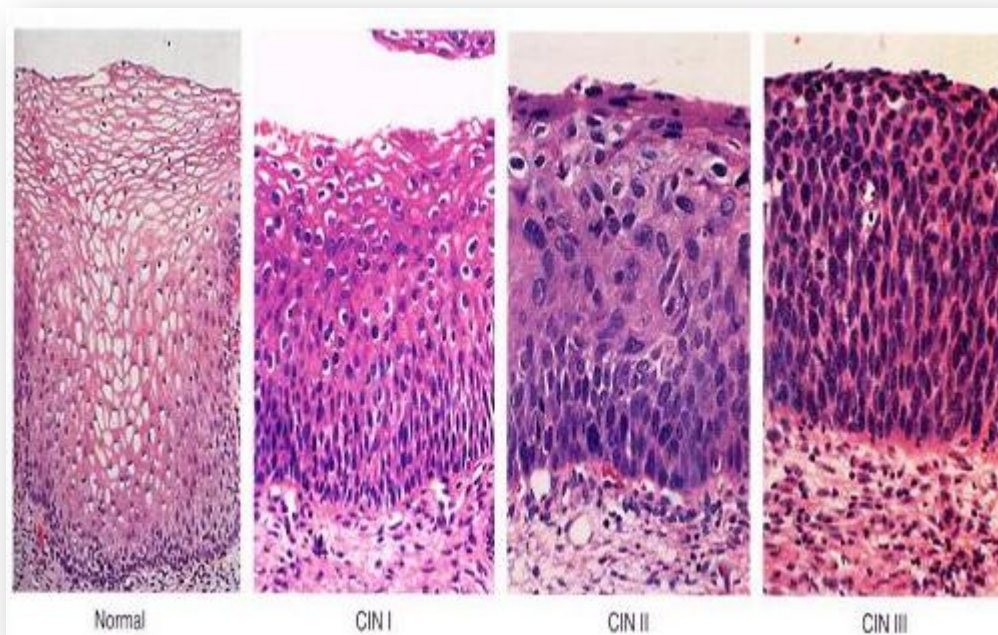


Figura 4 - Fases de pré-malignidade do cancro cervical (Fonte: Emory University School of Medicine).

A história natural de infecção por HPV poderá ser representada esquematicamente do seguinte modo (adaptado de CDC, 2009):



Os exames histológicos e citológicos não permitem aferir, num grau de confiança máximo, quais as mulheres que apresentam exames com anormalidade que irão progredir para carcinoma invasivo, visto que uma grande maioria regressará espontaneamente (Schiffman e Castle, 2003). É nesta perspectiva, que a prevenção primária da infecção por HPV, e das suas subsequentes sequelas, se torna um importante problema de Saúde Pública ao nível mundial (Wolschick *et al.*, 2007).

1.4 - Formas de Contágio do HPV

O HPV sendo um dos mais comuns vírus humanos é facilmente transmissível. É possível ocorrer transmissão por via sexual, não sexual (familiar, hospitalar) e por via fetal (durante a gestação, intra e periparto) (IPOP, 2010).

A transmissão da infecção por HPV ao nível genital processa-se por contacto directo entre as mucosas e a pele com a pele. No entanto, apesar de o contágio ocorrer com maior frequência no decurso do acto sexual, a transmissão do HPV pode surgir mesmo não havendo penetração no acto sexual (Schiffman *et al.*, 2007). Estes autores referem não haver diferenças na forma de transmissão nas várias estirpes de HPV. Este facto potencia a concomitância de transmissão de diferentes tipologias de HPV a um só indivíduo:

“Because their common transmission route, HPV types tend to be transmitted together, resulting in a high proportion (20-30%) of concurrent infections with several different types (...). Men are also often infected with several HPV types concurrently implying that a sexual act could transmit several types at once.”

São vários estudos que evidenciam a existência efectiva de correlação entre as infecções por múltiplas estirpes de HPV e a persistência de infecção, sendo este um factor chave na incidência da neoplasia do colo uterino (Baseman e Koutsky, 2005).

Tal como foi referido anteriormente, a infecção genital pelo papilomavírus é transmitida, essencialmente, por contacto directo no decurso dos actos sexuais com ou sem penetração. Contudo, e apesar de ser bastante incomum, a infecção genital pode resultar de contactos não sexuais, ocorrendo, por exemplo, no parto sendo transmitida da mulher ao recém-nascido (CDC, 2009), e por via digital-genital ou oral-genital. Apesar de estas vias de transmissão serem muito raras, a incidência de infecção por HPV no trato oral e digital ocorre com certa frequência (Di Pietro *et al.*, 2008).

Um estudo publicado no British Medical Journal alerta para o facto de o carcinoma orofaríngeo de células escamosas se relacionar com o HPV e com a prática do sexo oral, sendo esta a via mais provável de contágio. Este estudo cita dados dos EUA, onde ocorreu um aumento de 22% entre 1999 e 2006 e do Reino Unido onde o número de homens com cancro oral e da faringe aumentou 51% entre 1989 e 2006 (Mehanna *et al.*, 2010).

Capítulo II

2.1 - A Importância do Rastreio na Detecção Precoce do Cancro do Colo do Útero

A detecção precoce permite, muitas vezes, evitar ou retardar a progressão do cancro do colo do útero, ainda que esta patologia seja das mais comuns entre as mulheres (Baseman e Koustsky, 2005).

O teste de Papanicolau, desde a sua implementação em 1940, tem sido o método de eleição para o rastreio citológico do colo uterino (Alves, 2003).

São múltiplos os estudos que evidenciam uma associação negativa entre o rastreio e a incidência da infecção invasora por HPV, ou seja, quantas mais pessoas forem rastreadas, mais diminui a incidência da infecção invasora por HPV. Este facto permite acreditar no efeito protector do rastreamento da população (Andrade *et al.*, 2001).

Nos países desenvolvidos, a percentagem de detecção de todos os cancros cervicais situa-se nos 80% (Baseman e Koutsky, 2005), o que demonstra a eficácia dos programas de rastreio implementados pelas políticas de saúde nestes países. Os países que conseguiram implementar um programa de rastreio eficaz, reduziram a incidência de cancro do colo uterino em menos de 10 casos por cada 100.000 mulheres/ano (Zeferino, 2008).

O intervalo de tempo que medeia entre o aparecimento de lesões detectáveis e o cancro invasivo é muito longo, por vezes mais de uma década, pelo que a implementação de um programa de rastreio, sistemático e organizado, traduz-se em enormes vantagens para a saúde da população feminina. Ao agir sobre o problema na sua origem, o rastreio potencia o controlo da doença (Pereira *et al.*, 2008), pois de entre todos os tumores malignos, o cancro cervical é aquele que mais efectivamente pode ser controlado.

O rastreio citológico da população feminina a cada 3/5 anos pode reduzir a incidência do cancro do colo do útero em mais de 80%. Todavia, para que tal aconteça é necessário que todas as etapas do programa de rastreio sejam implementadas, nomeadamente, ao nível da informação prestada, da convocatória das faixas da população feminina a serem rastreadas, no seguimento clínico dos casos que apresentam resultados com anormalidade, no tratamento dos casos instalados (Arbyn *et al.*, 2010). Em Inglaterra, notou-se uma correlação positiva entre o aumento da abrangência do rastreio e a redução da mortalidade por cancro do colo do útero. Este aumento de abrangência foi conseguido devido à introdução de uma convocatória periódica das mulheres para realizar o exame citológico, ou seja, uma melhor organização do sistema de saúde potencia ganhos ao nível da mortalidade em doenças passíveis de serem rastreadas (Zeferino, 2008).

Em Portugal, apesar das recomendações oficiais e da comunidade científica, o rastreio citológico da mulher ainda continua a ser oportunístico, o que poderá ser apontado como a causa dos elevados números de novos casos de cancro do colo do útero que surgem a cada ano (Direcção Geral de Saúde, 2008).

A excepção ao panorama nacional surge na Região Centro do país, onde funciona um rastreio de base populacional nos Centros de Saúde há mais de 15 anos, primeiramente coordenado pelo Instituto Português de Oncologia (IPO) e desde há 3 anos pela Administração Regional de Saúde (ARS). Apesar da abrangência não ter sido homogénea e consistentemente elevada, os números relativos à incidência do cancro do colo do útero nesta região são mais baixos do que os números da média do país (Direcção Geral de Saúde, 2008).

Os programas Europeus de prevenção do cancro do colo do útero continuam a basearem-se na citologia cervical, contudo estão a ser desenvolvidas e avaliadas, muito rapidamente, novas técnicas e tecnologias de rastreio de modo a aumentar a sensibilidade dos testes (Arbyn *et al.*, 2010).

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou três novas técnicas com o objectivo de aumentar a sensibilidade do teste de Papanicolau: o sistema *Thin Prep*; o *Papnet*

System e o *Automet System*. Contudo, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (CAOG) não aconselha o seu uso sistemático, uma vez que apesar de aumentar a sensibilidade da citologia convencional, não apresenta uma diminuição na incidência do cancro invasivo uterino. Estas novas técnicas permitem identificar com maior rigor a tipologia da lesão, mas não permitem aferir quais as lesões que evoluirão para a malignidade (Alves, 2003).

A multiplicidade de estudos existentes apontam existir uma maior incidência do cancro cervical nas mulheres na faixa etária dos 40 anos (Naucler *et al.*, 2007). Na opinião de vários investigadores, as mulheres no intervalo de idade entre os 30 e os 40 anos deveriam ser submetidas à citologia convencional, vulgarmente designado por teste de Papanicolau, e ao teste de detecção de infecção por HPV, pois de acordo Naucler *et al.* (2007):

“(…) Combined Pap and HPV Testing has better sensitivity and provides long-term protection (among women with normal results of both tests) against grade 3 cervical intraepithelial neoplasia than does cytologic test alone.”

Apesar de se constatar a existência de maior eficácia na utilização conjunta de mais do que um método de rastreio, uma vez que a eficácia relativa de cada teste é potenciada elevando a sensibilidade do programa de rastreio (Wolschick *et al.*, 2007), as políticas Europeias de saúde preconizam que, a curto e médio prazo, a despistagem do cancro cervical se continue a fundamentar na citologia cervical (Arbyn *et al.*, 2010).

Em Portugal, e no que se refere ao rastreio do cancro do colo do útero, há uma estimativa que aponta que 45% das mulheres no grupo de referência a ser rastreado (faixa etária entre os 25 e os 29 anos) nunca realizou qualquer tipo de exame de despiste. Dentro deste grupo, 55,6 % das mulheres refere nunca ter realizado uma citologia. Já no grupo etário entre os 45 e os 49 anos há um cumprimento das recomendações na ordem dos 46,5%, ou seja, esta percentagem de mulheres refere ter realizado uma citologia no intervalo de tempo recomendado (3 em 3 anos) (Alto Comissariado da Saúde, 2009).

A abrangência geográfica do rastreio do cancro do colo do útero somente abrange a região centro e parte do Alentejo, prevendo-se que, entre 2010 e 2011, o restante território continental esteja coberto por um programa de rastreio organizado e não oportunístico (Alto Comissariado da Saúde, 2009).

2.1.1 - Técnicas de Rastreio

As técnicas de rastreio são, actualmente, um dos componentes chave nos programas de prevenção do cancro do colo do útero. O diagnóstico precoce constitui ainda a “arma” mais eficaz no combate a esta patologia.

2.1.1.1 - Citologia Cervical

O exame citopatológico ou citologia cervical é recomendado como o método mais correcto no rastreio de grande número de pessoas, apresentando uma sensibilidade na ordem dos 75% (Pereira *et al.*, 2008).

Esta técnica de rastreio pode realizar-se segundo dois métodos:

- ❶ Em lâmina - Citologia ou Teste convencional de Papanicolau;
- ❷ Em Meio Líquido - The *ThinPrep Pap Test*[®]

O teste convencional de Papanicolau consiste na recolha de células esfoliadas do colo do útero e posterior preparação de esfregaços dessas células numa lâmina por parte do clínico. A preparação da lâmina pode ser limitada pela sobreposição das células, colheita insuficiente de células ou artefactos de fundo de células inflamatórias ou sangue (Widdice e Moscicki, 2008). Tal como foi referido anteriormente, a citologia em lâmina é o teste de referência para o rastreamento de grandes quantidades populacionais (Wolschick *et al.*, 2007). Recomenda-se a colheita com a escova Cervex-Brush[®] (Figura 5) em lâmina única, não se recomendando colheitas ao fundo do saco posterior (Brenna *et al.*, 2001).

Esta escova feita em polietileno e com 20 cm de comprimento reduz em cerca de 30% a necessidade de repetição de esfregaços devido a deficiente colheita do material celular. Numa só introdução da escova no canal cervical e rodando a mesma 4 ou 5 vezes, aplicando simultaneamente ligeira pressão, é possível recolher o material celular necessário para a realização do teste. A suavidade do material com que é feita assegura que não ocorra qualquer tipo de lesão interna (CervexBrush, 2010).

A recolha de células com esta escova resulta numa amostra pura e precisa o que se traduz numa elevada fiabilidade dos esfregaços realizados sendo deste modo, o uso desta bastante eficaz na detecção precoce do cancro do colo do útero (CervexBrush, 2010).

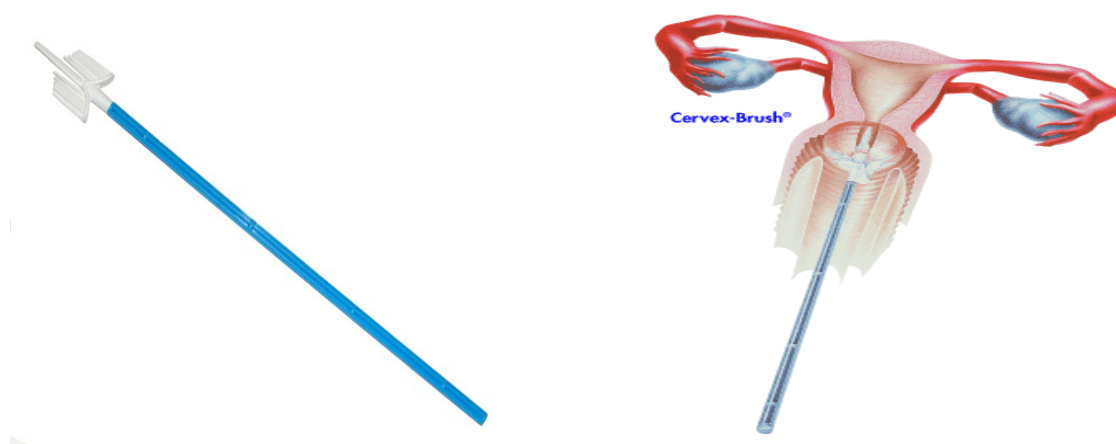


Figura 5 - Cervex-Brush[®] (Fonte: CervexBrush.com).

No teste em meio líquido, o clínico coloca a amostra das células do colo do útero directamente num líquido fixador e a preparação da lâmina ocorre no laboratório. Esta técnica facilita a leitura, permite a repetição de esfregaços da mesma amostra e a realização de outras técnicas de diagnóstico (por exemplo, o teste de HPV).

Em muitos estudos, o teste em meio líquido apresentou uma taxa inferior de falsos negativos quando comparada com o teste convencional de Papanicolau (Widdice e Moscicki, 2008), no entanto apresenta um custo directo mais alto do que a citologia convencional (Direcção Geral de Saúde, 2008).

Os erros das citologias cervico-vaginais ocorrem frequentemente no momento da colheita, levando à apresentação de falsos resultados e à consequente falência do rastreio. A colheita pode ser inadequada por várias razões (Brenna *et al.*, 2001):

- ❶ Má execução do esfregaço e/ou fixação;
- ❷ Não ter sido feita directamente no exo e endocolo;
- ❸ Colheita insuficiente por características próprias da lesão;
 - ↪ Lesões pequenas que descamam poucas células;
 - ↪ Lesões que apresentam queratinização à superfície;
 - ↪ Lesões localizadas na parte alta do canal ou periferia do colo;
 - ↪ Lesões afastadas do orifício cervical externo.

A má interpretação dos resultados dos exames citológicos também contribui para a percentagem de falsos negativos associados a esta técnica.

2.1.1.2 -Teste do HPV

O teste do HPV surge como adjuvante à citologia cervical, uma vez que é do conhecimento científico que esta apresenta uma sensibilidade relativa baixa face a lesões glandulares precoces (Castellsagué *et al.*, 2006; Bosch e Sanjosé, 2003).

Os testes moleculares desenvolvidos pela biologia molecular permitem a identificação do ADN do HPV, o que disponibiliza informação ao clínico relativamente à existência de infecção, mesmo que não estejam reportadas alterações morfológicas (Wolschick *et al.*, 2007). No entanto, o teste do HPV não detecta lesões pré-cancerosas.

A FDA aprovou o sistema de captura híbrida (*Hybrid Capture 2 System*) da Digene Corporation para proceder à triagem das mulheres que obtenham um resultado do teste convencional de Papanicolau de leitura equívoca, ou seja, para clarificar a presença de células atípicas de significado indeterminado. Este teste consegue detectar 13 tipos de HPV de alto risco. Adicionalmente, o sistema pode ser também utilizado concomitantemente com o teste do Papanicolau, em mulheres com idade superior a 30 anos (CDC, 2009).

O teste de HPV foi adoptado na prática clínica numa Conferência do Consenso Nacional dos Estados Unidos, no ano de 2001, sendo as suas recomendações formalizadas pela *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) (Solomon e Nayar, 2005).

O teste do HPV pode ser de vários tipos (adaptado de Wolschick *et al.*, 2007):

❶ Método de Hibridizações Moleculares:

- a) *Southern Blot*: Técnica utilizada para a detecção do ADN do HPV de espécimes celulares. É considerada a técnica “padrão-ouro” na detecção do HPV;
- b) *Dot Blot*: Técnica rápida e pouco dispendiosa de análise de amostras do ADN do HPV. É um método comercialmente disponível uma vez que permite o exame de um grande número de amostras numa só análise;
- c) Hibridização *in situ*: Técnica que permite que o ADN do HPV seja detectado directamente em cortes histológicos com sondas marcadas com radioisótopos ou ligantes reactivos quimicamente. Esta técnica permite localizar sequências do ADN do HPV no interior de células individuais, enquanto preserva a morfologia tecidual e celular;
- d) Captura Híbrida: Método de amplificação de sinal não-radioactivo, no qual sondas de ácido ribonucleico (RNA) marcadas são utilizadas para hibridização do ADN-alvo do HPV em solução. Este método é o único aprovado pela FDA. O método da captura híbrida não se destina ao rastreamento primário, sendo utilizado como auxílio do diagnóstico de infecção por HPV, de forma a realizar a destrição de infecção de alto ou baixo risco, na triagem de pacientes que apresentam resultado ASC-US (i.e., células escamosas atípicas de significado indeterminado) e como adjuvante à citologia nos casos de pacientes com resultados de LSIL (i.e., Lesão Escamosa de Baixo Grau) ou HSIL (i.e., Lesão Escamosa de Alto Grau);

e) Reacção em cadeia da polimerase (PCR): Método de amplificação de quantidades mínimas de sequências específicas de ADN-alvo em vários milhões de vezes. É um método que permite a escolha de indicadores específicos de tipo, possibilitando a identificação do genótipo do HPV. Esta técnica pode detectar 10 a 100 moléculas de ADN numa amostra, sendo o método mais sensível disponível actualmente.

- ② Método de Serologia: Este método possibilita a mensuração da resposta imune humoral através da presença de anticorpos para o HPV no soro de doente. É um método utilizado somente em laboratórios de pesquisa, sendo primariamente utilizado na condução de estudos epidemiológicos.

Recentemente, em Portugal o investigador Rui Pereira Nobre desenvolveu:

“ (...) uma tecnologia eficaz e de baixo custo que permite detectar, com elevada sensibilidade, todos os tipo de papilomavírus humano, identificar o tipo específico de vírus e classificá-lo de acordo com o seu risco oncogénico”.

Esta tecnologia que já se encontra implementada na prática clínica do IPO Coimbra, permite uma melhoria significativa nos cuidados de saúde, possibilitando ao clínico a identificação numa fase precoce e assintomática, das mulheres que apresentam risco acrescido de desenvolver cancro do colo do útero (Alert-online.com, 2011).

2.1.2 - Interpretação de Resultados: A Classificação de Bethesda

A citologia cervico-vaginal ou teste convencional de Papanicolau possui uma nomenclatura própria para a redacção de relatórios citopatológicos aceite em todo o mundo, designada de “*Sistema Bethesda*” (Tabela 3). Este sistema resultou da necessidade em uniformizar os resultados obtidos nas avaliações citológicas cervico-vaginais, a par da procura da optimização e da utilização dos dados recolhidos num plano estatístico. Estas necessidades levaram a que diferentes peritos se reunissem, em Bethesda (EUA) em 1998, e criassem esta classificação, que sofreu posterior uma revisão em 2001 (Solomon e Nayar, 2005).

Tabela 3: Classificação de Bethesda 2001: Interpretação/Resultados (adaptado de Solomon e Nayar, 2005).

Células Escamosas	<ul style="list-style-type: none"> ↪ <u>NSIL</u> - Negative for intraepithelial lesion or malignancy. ↪ Células Epitéliais Anormais: <ul style="list-style-type: none"> ✦ Células Escamosas Atípicas - ASC: <ul style="list-style-type: none"> ↳ De significado indeterminado (favorecendo processo reactivo, sem excluir LSIL - (ASC-US)) <ul style="list-style-type: none"> ↳ Não pode ser excluída HSIL - (ASC-H) ✦ Lesão Escamosa Intraepitelial de Baixo Grau - (LSIL) ✦ Lesão Escamosa Intraepitelial de Alto Grau - (HSIL) ✦ Carcinoma Escamoso: <i>In Situ</i> - (CIS)
Células Glandulares	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Células Glandulares Atípicas - (AGC) ✦ Adenocarcinoma <i>in situ</i> endocervical - (AIS) ✦ Adenocarcinoma - (ADC)

A classificação de Bethesda permitiu que, face aos resultados obtidos na citologia, fosse adoptado um protocolo de procedimento de realização de exames complementares e/ou tratamentos.

Tabela 4: Interpretação dos resultados citológicos (adaptado de Alves, 2003).

Observações	Descrição	Procedimento
Alteração “ <i>Borderline</i> ” com/sem alterações de HPV	Alterações celulares que não podem ser descritas como esfregaços normais, em que há dúvidas se as alterações celulares são inflamatórias ou displásicas.	Repetir esfregaço após 6 meses. Colposcopia se as alterações persistirem.
Displasia ligeira com/sem alterações de HPV	Alterações celulares correspondentes a CIN I / LSIL (Displasia ligeira).	Repetir esfregaço após 6 meses. Colposcopia se as alterações
Displasia moderada com/sem alterações de HPV	Alterações celulares correspondentes a CIN II / HSIL (Displasia moderada).	Colposcopia.
Displasia grave com/sem alterações de HPV	Alterações celulares compatíveis a CIN III / HSIL (Displasia grave ou Carcinoma <i>in situ</i>).	Colposcopia.
Displasia grave / Carcinoma Invasivo	Alterações celulares 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 neoplasia do canal cervical ou do endométrio.	Colposcopia.

Sempre que exista suspeita de neoplasia micro-invasora, ou face a resultados anormais da citologia, a Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG) recomenda a colposcopia. Esta irá permitir, antes do mais, direccionar a biopsia e, sempre que esta não consiga definir com precisão a existência ou não de invasão, a colposcopia é o procedimento protocolar recomendado (SPG, 2007).

A colposcopia é o estudo de imagens da camada epitelial superficial do colo do útero, utilizando para tal um colposcópio, o qual permite a visualização desta área com um aumento de 40 a 60 vezes. Esta técnica é utilizada especialmente em mulheres que obtiveram um exame citológico anormal. Desta forma toda a área da zona de transformação deverá ser visualizada, observando-se possíveis alterações da vagina, colo do útero e pélvis (Poli e Silveira, 1994).

Convém referir que, entre as várias organizações mundiais, não há consenso universal acerca da periodicidade da implementação de programas de rastreios, sendo a regularidade dos mesmos variável de acordo com a presença de factores de risco para o desenvolvimento do cancro do colo do útero. Há, no entanto, uma certa concordância em relação ao início do rastreio, que deve coincidir com a idade/início da actividade sexual (Alves, 2003).

De um modo geral, recomenda-se a realização anual dos esfregaços cervicais em mulheres com multiplicidade de parceiros, portadoras de HIV e imunocomprometidas, sendo que para as mulheres sexualmente não activas ou com relações monogâmicas estáveis considera-se suficiente a despistagem de 3 em 3 anos (Arbyn *et al.*, 2010).

Segundo Andrade *et al.*, (2001) o intervalo entre citologias deverá variar entre um e três anos dependendo da presença ou não de factores de risco, como seja o início precoce da actividade sexual, a multiplicidade de parceiros e o baixo nível socioeconómico. Caso algum destes factores esteja presente o rastreio deve ser realizado anualmente.

2.2 - Técnicas de Tratamento do Cancro do Colo do Útero

As técnicas de tratamento indicadas para o cancro do colo do útero envolvem terapias multidisciplinares como a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. A implementação destas terapias de tratamento deve ter sempre em consideração diversos factores, como sejam, a idade da paciente, a vontade de procriar, o estado geral de saúde, a resposta imunológica, as características do tumor, a presença ou não de linfonodos e, sobretudo, as preferências do doente (Wolschick *et al.*, 2007; Burd, 2003).

A histerectomia, tratamento cirúrgico, foi a técnica mais largamente utilizada até um passado recente, mas o desenvolvimento da investigação acerca da história natural da doença, bem como o aparecimento de métodos e técnicas mais conservadoras, têm restringido esta técnica cirúrgica a relativamente poucas circunstâncias, nomeadamente, “(...) quando existe patologia uterina associada, como mioma ou prolapso.” (Wolschick *et al.*, 2007).

Segundo a SPG, o tratamento primário do carcinoma do colo do útero nos estados iniciais deve ser feito quer por cirurgia quer por radioterapia. A quimioterapia surge como coadjuvante em estádios mais avançados do carcinoma, em que há extensão para outras paredes. No intuito do uso correcto de procedimentos de tratamentos é necessário proceder ao correcto estadiamento da doença, que no caso específico do CCU assenta, fundamentalmente, na avaliação clínica (SPG, 2007).

Em Portugal, e procurando uniformizar os critérios de classificação do estadiamento do carcinoma do útero (Figura 6), utiliza-se a Classificação de Estadiamento (Tabela 5) (ver Anexo I) adoptada pela Federação Internacional de Ginecologia Oncológica (FIGO, 2010)

Tabela 5: Classificação de estadiamento do cancro do colo do útero (adaptado de SPG, 2007).

Estádio 0	Estádio I	Estádio I A	Estádio I B
		Estádio I A1	Estádio I B1
		Estádio I A2	Estádio I B2
Estádio II	Estádio II A	Estádio III	Estádio III A
	Estádio II B		Estádio III B
Estádio IV	Estádio IV A		
	Estádio IV B		

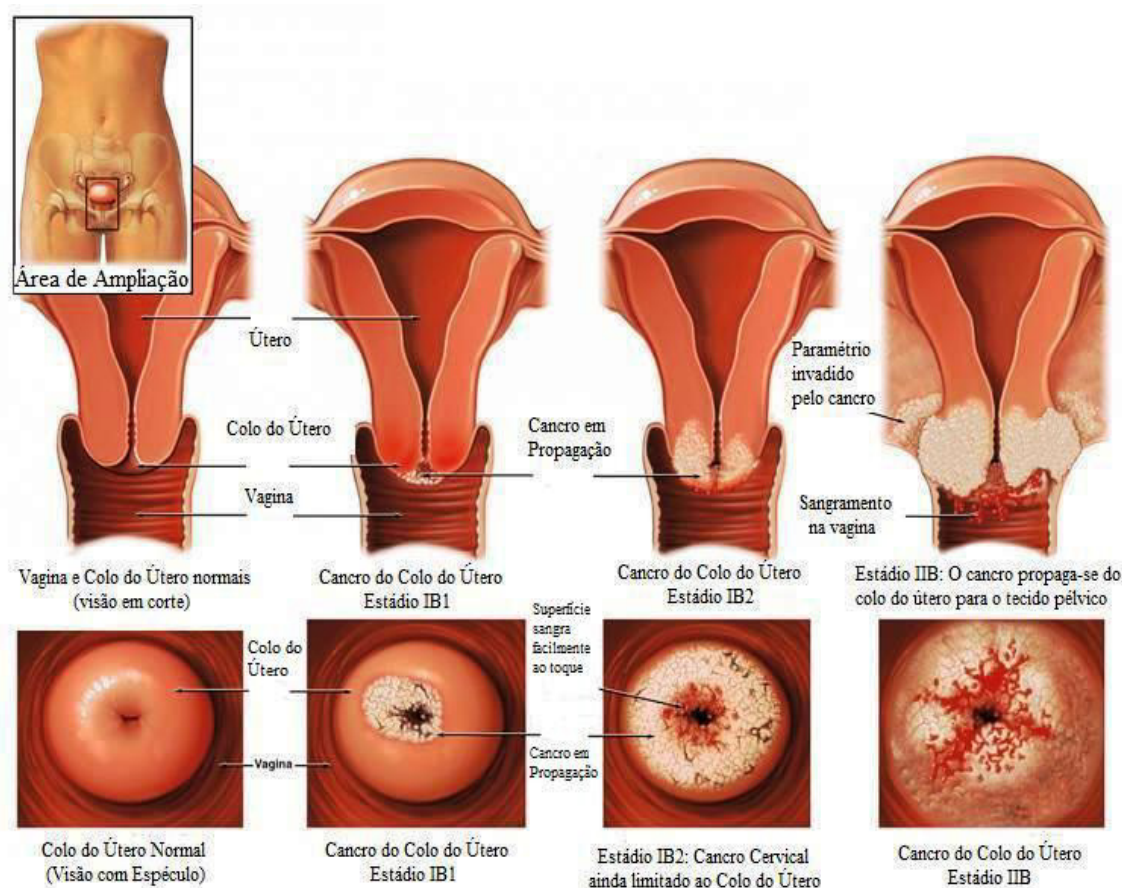


Figura 6 - Estadiamento do cancro do colo do útero (adaptado de Cervicalcancer.com).

O tratamento a adoptar resulta do estadiamento da doença, sendo que nas lesões de alto grau pré-neoplásicas e micro-invasoras, a conização é a técnica mais usualmente utilizada.

Nos estádios de carcinoma invasor não localmente avançado, o tratamento cirúrgico exclusivo é o tratamento mais adequado, havendo vários estudos a demonstrar que há uma taxa de maior sobrevivência na cirurgia do que no tratamento por radioterapia (Andrade *et al.*, 2001).

Em Portugal e, face ao estadiamento da doença, recorre-se aos tratamentos apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Tratamentos realizados em Portugal nos diferentes estádios do cancro do colo do útero (adaptado de SPG, 2007).

Estádio	Tratamento
Estádio I A	Conização
Estádio I B1 e II A \leq 4 cm	Histerectomia Radical Linfadenectomia Pélvica Exérese gânglios
Estádio I B2 e II A $>$ 4 cm	Histerectomia Radical Linfadenectomia Pélvica
Estádio II B, III e IV A	Quimioradioterapia Exéreses gânglios volumosos Tratamento paliativo individualizado
Estádio IV B	Quimioradioterapia Braquiterapia vaginal Quimioradioterapia pélvica e lomboaórtica

Parte II: A Vacinação e o seu Papel no Combate ao Cancro do Colo do Útero

O cancro do colo do útero, ao ver estabelecida na sua génese uma relação casual entre a infecção persistente por HPV de alto risco e o aparecimento do cancro propriamente dito, tornou-se no primeiro cancro a ter como causa necessária, embora não suficiente, um agente infeccioso. Este factor contribuiu para que a investigação científica ao nível médico e farmacêutico se focasse na procura de vacinas com efeito profilático, “(...)dirigidas contra a infecção pelos HPV’s de alto risco 16 e 18, responsáveis por cerca de 70-75% dos carcinomas cervicais.” (SPG, 2007).

Desde inícios da década de 90 que tem sido realizado um enorme investimento, tendente ao desenvolvimento de vacinas que conferissem protecção contra as estirpes mais comuns presentes na etiologia do cancro cervical. A partir do momento em que foi possível estabelecer correlação entre a infecção persistente por HPV de alto risco e o cancro do colo do útero, tornou-se óbvio que o campo de acção no combate a este tipo de cancro passava pela protecção relativamente aos agentes infecciosos causadores da sua origem.

É importante salientar, contudo, que a vacinação contra o HPV reduz o cancro do colo do útero mas não o elimina, uma vez que nem todas as estirpes de HPV estão na composição das vacinas. Prevalece, pois, a necessidade de se realizar rastreios periódicos recorrendo à citologia cérvico-vaginal.

Capítulo I

1.1 - Um Longo Caminho Percorrido e a Percorrer: O Papel da Investigação Científica

O aparecimento de vacinas profiláticas no combate à infecção por HPV resulta de uma longa jornada no processo de investigação científica.

A pesquisa científica resulta sempre da ânsia dos investigadores em resolver “enigmas” e, no caso da infecção por HPV, a questão central que sempre intrigou a comunidade científica foi: porque razão a infecção por HPV persiste indetectada pelo sistema imunitário durante tanto tempo, que em muitos casos ultrapassa a década desde o momento do contacto com o vírus até à infecção? (Stanley, 2009).

Outras questões paralelas se levantaram, nomeadamente: porque razão existe regressão da infecção nuns casos e noutros não?; porque é que o sistema imunitário de uns hospedeiros cria anticorpos e combate a infecção e outros sistemas permitem o desmembramento das células infectadas? (Stanley, 2009).

A procura de respostas a estas e outras questões permitiu que se avançasse na pesquisa partindo de modelos animais (os coelhos foram os animais de laboratório preferencialmente utilizados porque o primeiro papilomavírus foi isolado numa espécie de coelho americana - Cottontail). Nestas pesquisas obtiveram-se resultados que ao serem encorajadores incentivaram instituições, quer de interesse público, quer de interesses privados, a iniciarem ensaios em humanos (Furumoto e Irahara, 2002).

A atenção dos investigadores centrou-se, essencialmente, na possibilidade real de encontrar uma vacina contra o HPV, que funcionasse como meio de prevenção das lesões pré-cancerosas e do cancro cervical. O grande passo foi dado a partir do momento, início da década de 90, em que se conseguiram sintetizar partículas semelhantes a vírus, designadas de VLP's - Vírus Like Particles, que estimulavam a produção de anticorpos para cada tipo de HPV (Baseman e Koutsky, 2005). A

designação de VLP's surge porque estas partículas não possuem qualquer genoma no seu interior sendo revestidos por um capsídeo semelhante (Bragueto e Suzuki, 2008).

Neste processo de investigação chegou-se à conclusão de que as estratégias profiláticas, no que concerne aos humanos, deveriam assentar na utilização de VLP's compostas pela proteína L1 do capsídeo viral, uma vez que este induz a produção de anticorpos de neutralização. Esta "(...) abordagem terapêutica visa a produção de células T específicas direccionadas contra os produtos oncogénicos virais E6 e/ou E7." (Wolschik *et al.*, 2007).

Apesar das VLP's terem uma grande semelhança com os viriões do HPV, ao não possuírem material genético, ou seja não contendo ADN viral, são partículas não infecciosas, nem oncogénicas, induzindo níveis muito elevados de anticorpos neutralizantes ao serem administradas por via intramuscular (SPG e SPGO, 2010).

1.2 - Vacinação: A Abordagem Profilática ao Cancro do Colo do Útero

1.2.1 - Objectivos da Vacinação

O objectivo principal da vacinação estende-se ao curto, médio e longo prazo, tendo associados outros objectivos que, não sendo principais, de modo algum são despendidos no combate ao cancro cervical.

Desta forma, como objectivo de curto prazo pretende-se que a vacinação contra a infecção por HPV produza uma redução significativa dos resultados citológicos cervicais anómalos. De entre estes resultados incluem-se as atipias incertas escamosas e glandulares (ASG-US e AGC), as lesões intra-epiteliais de baixo grau (LSIL), que na maior parte das vezes representam uma resposta cito-histológica aguda à presença do vírus, mas que é transitória na maioria dos casos (Wolschick *et al.*, 2007). Associa-se a este objectivo e, no caso da vacinação quadrivalente, um outro que é a redução, no curto prazo, de verrugas genitais e da papilomatose respiratória recorrente causadas pelos tipos 6 e 11 do HPV (SPG e SPGO, 2010).

Como objectivo de médio prazo estabeleceu-se a prevenção das neoplasias precursoras do cancro cervical (CIN), em especial a lesão CIN III e AIS (Stanley, 2008).

A longo prazo, o principal objectivo da vacinação consiste em prevenir o cancro do colo do útero, tendo associados os objectivos que pretendem a prevenção de outros cancros correlacionados com a infecção persistente por HPV (Kahn, 2009).

1.2.2 - Vacinas Profiláticas do HPV

A vacinação profilática é aquela que pretende proteger contra a infecção por HPV ao produzir anticorpos neutralizadores das proteínas víricas estruturais L1 e L2 do capsídeo viral do HPV (Bragueto e Suzuki, 2008).

Este tipo de vacina distingue-se das vacinas terapêuticas, uma vez que nas profiláticas o objectivo primordial é a indução de imunidade celular específica que permita a regressão de lesões já estabelecidas e dos tumores malignos (Moingeon *et al.*, 2003).

Relativamente às vacinas profiláticas, o CIN II-III foi aceite, pelos organismos de referência internacionais (FDA e OMS), como a única lesão verdadeiramente precursora do cancro uterino, sendo deste modo o marcador de partida para testar a eficácia das vacinas a serem desenvolvidas (SPG e SPGO, 2010).

1.2.2.1 - Vacina Quadrivalente - Gardasil®



Figura 7 - Gardasil® (Fonte: The Epoch Times).

Os primeiros protótipos de vacina contra o HPV 16 remontam a meados da década de 90, apresentados pela empresa farmacêutica Merck Sharp & Dohme. Este laboratório realizou, em 2000, os primeiros estudos visando a produção de uma única vacina contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV (Bragueto e Suzuki, 2008). Durante cinco anos realizaram-se múltiplos ensaios clínicos sequenciados em diferentes fases, e no final de 2005 foram dados a conhecer os resultados de dois ensaios clínicos denominados FUTURE (Females United to Unilaterally Reduce Endo/ectocervical disease) I e II da fase III (Bragueto e Suzuki, 2008). Foram mais de 20 mil mulheres a nível mundial (participaram 33 países de todos os continentes) envolvidas neste processo de investigação, distribuídas por diferentes ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, controlados por placebo (Stanley, 2008).

Nos ensaios clínicos FUTURE I e II participaram 17.622 mulheres com idades compreendidas entre os 16 e os 26 anos, em que 94% já tinham iniciado a actividade sexual. A eficácia da vacina testada nos múltiplos ensaios clínicos está demonstrada na Figura 8.

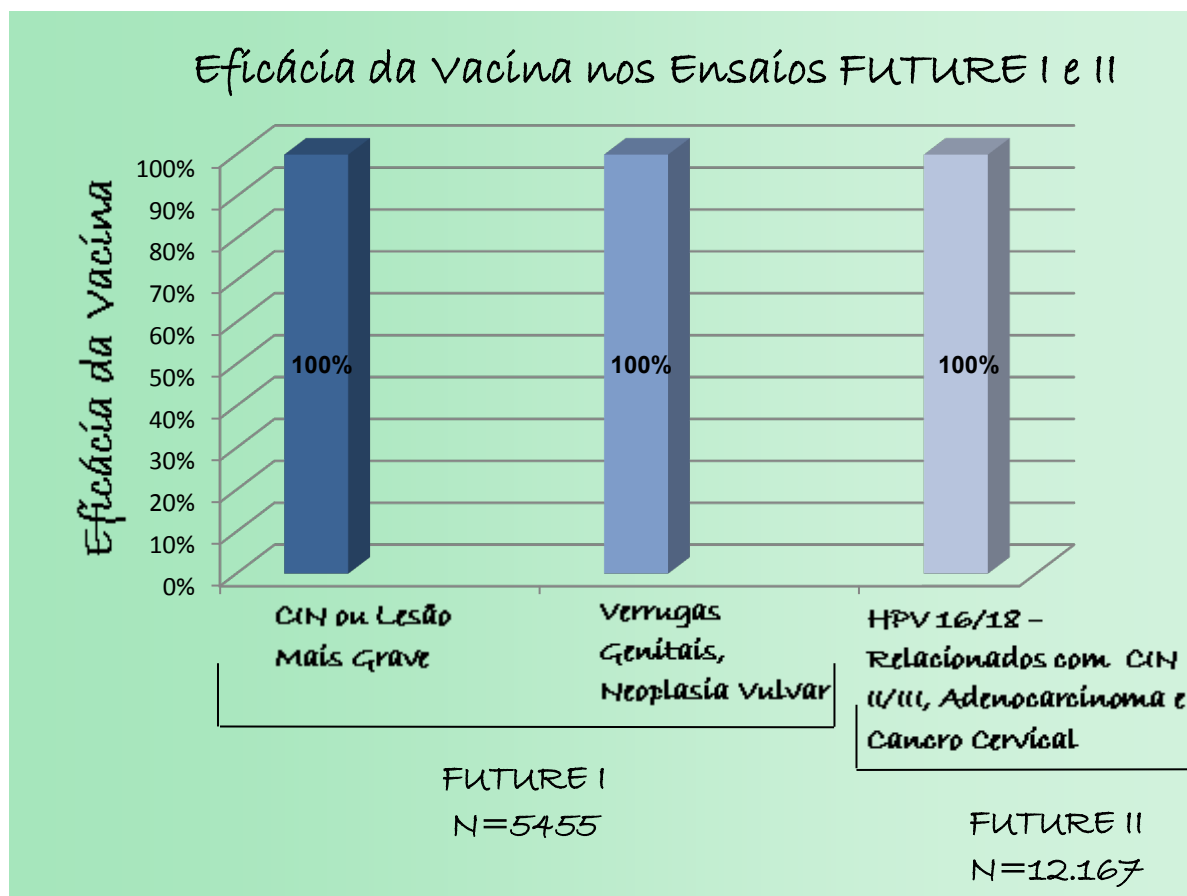


Figura 8 - Eficácia da vacina Gardasil® nos ensaios FUTURE I e II (adaptado de Ault, 2007).

Como é possível aferir da Figura 8, a vacina quadrivalente do HPV demonstrou 100% de prevenção efectiva contra HPV 6/11/16/18 relacionados com anormalidades cervicais (CIN I-III), com neoplasias vulvares/vaginais e verrugas genitais, contra o HPV 16/18 relacionados com CIN II/III, com os adenocarcinomas *in situ* e o cancro cervical (Ault, 2007).

De ressaltar que a eficácia da vacina obteve percentagens ligeiramente mais baixas (97%) relativamente às anormalidades cervicais no grupo não pertencente ao protocolo (Pro-Protocol). Este grupo de mulheres que não cumpriu todos os parâmetros exigidos pelo protocolo (o protocolo inclui o grupo de mulheres com idades compreendidas entre os 16 e os 23 anos, que concordaram receber as 3 doses de vacinação e aceitaram, também, ser submetidas com regularidade ao teste de Papanicolau no espaço de 2 anos), recebeu a denominação de MITT - *Modified Intention To Treat* (intenção de tratar) e

serviu como estimativa para representar, o mais realisticamente possível, a prática clínica (Ault, 2007).

Os ensaios clínicos da Gardasil[®] abrangeram também mulheres portadoras de anticorpos como PCR negativas (sem infecção activa), verificando-se que, passados 3 anos e 4 meses, a eficácia da vacina na protecção de lesões CIN e lesões genitais externas foi de 100% (Ault, 2007). Estes resultados sustentam a ideia de um espectro mais alargado de eficácia da Gardasil[®], nomeadamente no que concerne à prevenção da reinfeção ou reactivação do mesmo tipo de HPV (SPG e SPGO, 2010).

Mulheres entre os 24 e os 45 anos foram também envolvidas num estudo randomizado e duplo-cego (FUTURE III). Ao fim de 2 anos e 2 meses, a eficácia da vacina na prevenção de lesões/infecções relacionadas com os 4 tipos de vírus presentes na vacina foi de 90,5 % e de 83,1 % para as lesões/infecções relacionadas com o HPV 16/18 e de 100% para as lesões associadas aos HPV 6 e 11 (Muñoz *et al.*, 2009).

A Tabela 7 apresenta a composição qualitativa e quantitativa da vacina Gardasil[®].

Tabela 7: Composição qualitativa e quantitativa da vacina Gardasil[®] (adaptado de Infarmed, 2006).

Composição	Qualitativa	Quantitativa
1 dose (0,5ml) contém aproximadamente:	Proteína L1 HPV 6	20 µg
	Proteína L1 HPV 11	40 µg
	Proteína L1 HPV 16	40 µg
	Proteína L1 HPV 18	20 µg

- ↪ A proteína L1 sob a forma de VLP's é produzida em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Estirpe 1895)) por meio de tecnologia de ADN recombinante;
- ↪ Adjuvante amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio (225 µg de alumínio).

Em resumo, a vacina quadrivalente Gardasil[®] é uma vacina recombinante não infecciosa, contendo um adjuvante, preparada a partir VLP's altamente purificadas da proteína principal da cápside L1, dos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV (a) EMA, 2009).

É uma vacina profilática recomendada para prevenção de doenças clínicas causalmente relacionados com os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV, incluindo as lesões genitais pré-cancerosas (colo do útero, vulva, vagina), cancro do colo do útero e verrugas genitais externas (condiloma acuminado) (Bragueto e Suzuki, 2008).

1.2.2.2 - Vacina Bivalente - Cervarix[®]



Figura 9 - Cervarix[®] (Fonte: Pulsetoday).

A vacina bivalente Cervarix[®] é produzida pela Glaxo Smith & Kline. A eficácia desta vacina foi avaliada em dois ensaios clínicos randomizados e duplamente cegos, sequenciados em três fases que incluíram 19.757 mulheres com idades compreendidas entre os 15 e os 25 anos (SPG e SPGO, 2010).

No ensaio clínico, realizado entre Maio de 2004 e Junho de 2005, participaram mulheres de 14 países distribuídos pela Ásia (Pacífica), Europa, América Latina e América do Norte.

O protocolo deste estudo previa critérios de inclusão e exclusão. Foram motivo de inclusão no ensaio as mulheres que não tivessem até à data do estudo mais de seis parceiros sexuais, que demonstrassem concordar com os métodos de contraceção propostos pelo estudo e não possuíssem anormalidades citológicas (HPV ADN negativas e sero negativas - naives). Excluíram-se do ensaio as mulheres que já tivessem realizado colposcopia, estivessem grávidas, possuíssem cancro da mama ou sofressem de qualquer tipo de doença crónica ou auto-imune (Paavonen *et al.*, 2007).

Os resultados finais do estudo de fase III (PATRICIA - Papilloma Trial Against Cancer In Young Adults), foram publicados após as 18.644 mulheres envolvidas nesta fase do estudo terem recebido as 3 doses de Cervarix[®] preconizadas, e passados 34.9 meses após a administração da 3^a e última dose (SPG e SPGO, 2010).

A vacina bivalente Cervarix[®] protege contra os tipos 16 e 18 do HPV e, após 18 meses de “*follow up*”, demonstrou possuir uma eficácia de 100% na prevenção da infecção persistente provocada por estes dois tipos de vírus nas mulheres incluídas no grupo “protocolo”. Relativamente à amostra “intenção de tratar”, que é mais representativo do que se passa na realidade clínica, a vacina bivalente demonstrou eficácia persistente por HPV 16 e 18, e eficácia em 93% dos casos associados a anormalidades citológicas (ASC-US) e outras de maior gravidade (Ault, 2006).

Em estudos prévios de protecção cruzada associada a outros tipos de HPV, verificou-se que a vacina bivalente demonstrou eficácia relativamente a 5 tipos de HPV não presentes na composição da vacina, designadamente 31, 33, 45, 52 e 58, sendo estes os mais vulgarmente associados ao cancro invasivo (Paavonen *et al.*, 2007).

A Tabela 8 apresenta a composição qualitativa e quantitativa da vacina bivalente Cervarix[®].

Tabela 8: Composição qualitativa e quantitativa da Cervarix[®] (adaptado de Infarmed, 2007).

Composição	Qualitativa	Quantitativa
1 dose (0,5ml) contém aproximadamente:	Proteína L1 HPV 16	20 µg
	Proteína L1 HPV 18	20 µg

Adjuvante (ASO4) contém:

- ↳ Lípido A monofosforilado (MPL): 50µg adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado (Al(OH)₃): 500µg.

A proteína L1 sob a forma de VLP's é produzida em baculovirus, por meio da tecnologia ADN recombinante, de *Trichoplusia ni* (Infarmed, 2007).

A Cervarix[®] é uma vacina bivalente para os vírus HPV tipo 16 e 18, apresentando-se como uma suspensão injectável contendo proteínas L1 purificadas para os dois tipos de papilomavírus humanos. Apresenta na formulação um novo adjuvante, ASO4, que contém um derivado de parede celular bacteriana, o lípido A monofosforilado, conferindo-lhe um aumento de AC. O seu transportador de antígeno é o sal de alumínio (b) EMA, 2009).

1.3 - Amplitude da Vacinação

1.3.1 - Principais Grupos a Vacinar

Os múltiplos estudos e ensaios clínicos realizados no decurso das investigações das vacinas quadrivalente e bivalente apontam para que o momento ideal de administração das mesmas, e por serem profiláticas, deverá ocorrer antes do início da actividade

sexual, ou seja, antes da mulher se expor, eventualmente, ao HPV (Cyrus-David *et al.*, 2010).

Um estudo realizado entre a população adolescente dos EUA demonstrou que 7,4% dos adolescentes americanos iniciaram a sua actividade sexual antes dos 13 anos, e que 20,3% desses adolescentes antes dos 18 anos já tinham tido mais de 4 parceiros sexuais (Mosher *et al.*, 2005). Em Portugal, um estudo efectuado pela SPG conclui que 49,6% das mulheres jovens entre os 15 e os 19 anos já tinham iniciado a sua vida sexual, o que demonstra que a realidade do país não difere muito da encontrada nos outros países (SPG e SPGO, 2010).

A existência de indicadores que revelam que cerca de 50% das mulheres fica infectada por pelo menos um tipo de HPV, entre 2 a 5 anos após o início da actividade sexual (Baseman e Koutsky, 2005) e, atendendo ao facto de que o início da actividade sexual assume uma precocidade crescente em todo o mundo, a FDA aprovou, em Junho de 2006, a vacina quadrivalente Gardasil[®] no grupo etário das mulheres jovens dos 9 aos 26 anos. Esta vacinação deve assumir carácter de vacinação de rotina nas adolescentes do sexo feminino entre os 11 e os 13 anos e vacinação voluntária, ou por prescrição médica, entre os 9 anos e a partir da idade recomendada até aos 26 anos (CDC, 2009).

A vacina quadrivalente Gardasil[®] foi incluída no Plano Nacional de Vacinação (PNV) a partir de 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade e para as jovens com 17 anos completos nos anos de 2009, 2010 e 2011 (Diário da República, 2008).

A Tabela 9 apresenta, de um modo resumido, as recomendações da vacinação profilática.

Tabela 9: População alvo para vacinação profilática contra o HPV (adaptado de Paavonen *et al.*, 2007).

↪ População Alvo para Vacinação	Gardasil® : <ul style="list-style-type: none"> ✦ Aprovada para mulheres jovens entre 9/26 anos; ✦ Aprovada para homens jovens entre 9/15 anos; ✦ Eficácia demonstrada em mulheres até aos 40 anos.
	Cervarix® : <ul style="list-style-type: none"> ✦ Aprovada para mulheres jovens dos 10 aos 25 anos.

Para ambas as vacinas, o momento óptimo de vacinação é antes do início da actividade sexual (Paavonen *et al.*, 2007; Stanley, 2008).

Tabela 10: Idades recomendadas para vacinação profilática contra o HPV (adaptado de Paavonen *et al.*, 2007; Direcção Geral de Saúde, 2008; Stanley, 2008).

↪ Idades Recomendadas para Vacinação	Estados Unidos da América: <ul style="list-style-type: none"> ✦ Vacina quadrivalente aplicada às adolescentes entre os 11 e os 13 anos (possível repescagem aos 16/18 anos).
	Inglaterra: <ul style="list-style-type: none"> ✦ Vacina bivalente aplicada às adolescentes com 12 anos (possível repescagem aos 16/18 anos).
	Portugal <ul style="list-style-type: none"> ✦ Vacina quadrivalente no PNV às jovens com 13 anos e às que tenham 17 anos nascidas nos anos 1992, 1993 e 1994.

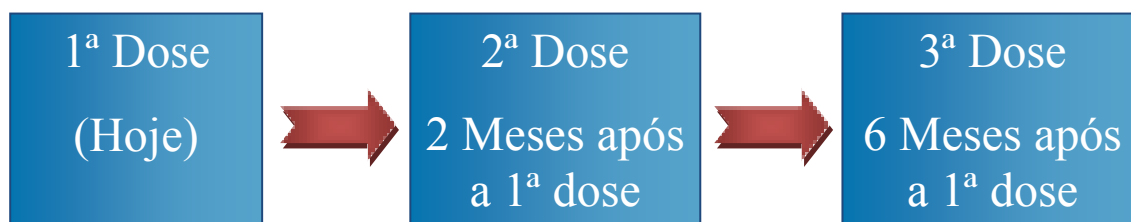
No que se refere às idades recomendadas para vacinação (Tabela 10), existe consenso no que concerne às idades compreendidas entre os 18 e os 26 anos, em que se recomenda uma análise custo/benefício no sentido da participação deste grupo etário. No grupo de idades entre os 27 e os 45 anos, a ponderação deverá ser a do benefício individual de cada caso.

Em mulheres com historial de infecção prévia por HPV, ambas as vacinas têm indicação para evitar a recorrência por reinfecção ou reactivação, uma vez que a infecção por HPV tem elevados índices de recorrência. Todavia os fabricantes salvaguardam que as vacinas são profiláticas, não terapêuticas, o que não lhes confere a possibilidade de alterarem o decorrer de uma infecção pré-existente (Paavonen *et al.*, 2007; Stanley, 2008).

1.3.2 - Modo de Administração das Vacinas

A administração das vacinas profiláticas das infecções por HPV é intramuscular, recomendando-se a região deltóide da parte superior do braço, podendo ser administradas em concomitância com outras vacinas que estejam agendadas no plano de vacinação a decorrer, nomeadamente a vacina da hepatite B, difteria, tétano, tosse convulsa ou outra. Deve salvaguardar-se que os locais e as seringas de inoculação são diferentes ao proceder-se à administração das vacinas (CDC, 2009).

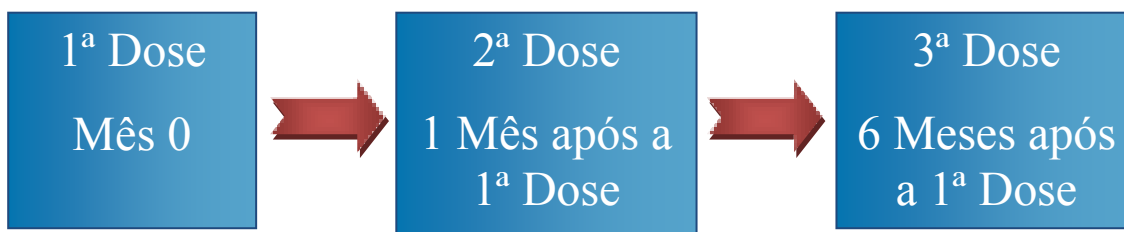
O plano de vacinação da vacina quadrivalente Gardasil[®] é esquematicamente representado do seguinte modo:



A 3ª dose da vacina quadrivalente deve ocorrer após 24 semanas da 1ª dose, não se recomendando antecipação do plano de vacinação.

Caso ocorra interrupção do plano de vacinação após a 1ª dosagem, por um intervalo de tempo indeterminado, a 2ª dose deve ser administrada logo que seja possível, recomendando-se um intervalo entre essa dose e a 3ª de um mínimo de 12 semanas (CDC, 2009).

O esquema de vacinação da vacina bivalente Cervarix[®] é o seguinte:



Tal como no caso da administração da vacina Gardasil[®], na Cervarix[®] é recomendado que exista um intervalo mínimo entre a 1ª dose e a 2ª dose de, pelo menos, 4 semanas e entre a 2ª e a 3ª dose de, pelo menos, 12 semanas, sendo que entre a 1ª inoculação e a 3ª inoculação tenham decorrido 24 semanas (ACIP, 2009).

De ressaltar que é recomendado o registo das datas e doses administradas, para poder cumprir com o programa de vacinação completo tal como é preconizado pelos fabricantes.

1.3.3 - Segurança e Contra-Indicações das Vacinas

O perfil de segurança das vacinas é assegurado pela vigilância constante na pós-comercialização e administração de largos milhões de doses até à data da sua introdução no mercado. A OMS, através do comité de aconselhamento GACVS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety), foi responsável por ratificar, em Dezembro de 2008, o perfil de segurança, concluindo que as vacinas comercializadas possuíam um bom perfil de segurança.

Em 2009, vários organismos internacionais ligados a programas de farmacovigilância, nomeadamente a FDA/CDC e a EMA, reiteraram a qualidade das vacinas disponíveis no mercado (SPG e SPGO, 2010).

Nos ensaios clínicos realizados para testar a segurança e os efeitos adversos destas vacinas concluiu-se que havia uma reacção 6 a 8% mais frequente no grupo vacina do que no grupo de controlo placebo, sendo os efeitos adversos observados no local de administração da vacina. As reacções adversas notificadas foram dor, prurido e edema no local de injeção (SPG e SPGO, 2010).

Os principais efeitos secundários reportados pelas pessoas vacinadas são (adaptado de CDC, 2010):

- ✦ Dor no local de injeção (8 em cada 10);
- ✦ Rubor no local de injeção (1 em cada 4);
- ✦ Febre baixa (37,8 °C) (1 em cada 10);
- ✦ Prurido no local de injeção (1 em cada 30);
- ✦ Febre moderada (38,9 °C) (1 em cada 65).

Apesar de ambas as vacinas apresentarem níveis de segurança elevados e de nas avaliações prospectivas não terem ocorrido taxas maiores de abortos espontâneos ou malformações diferentes das ocorridas na população grávida não vacinada, não se recomenda a vacinação das mulheres que conheçam o seu estado de gravidez (Stanley, 2008).

Na eventualidade da mulher ficar grávida no decurso do programa de vacinação, as doses que estiverem em falta só deverão ser administradas após o parto, tendo em atenção que o esquema final das 3 doses não pode exceder um ano. As mulheres que estejam a amamentar não necessitam parar de fazê-lo para serem admitidas no programa de vacinação (Stanley, 2008).

O uso de contraceptivos também não demonstrou, durante os ensaios clínicos das vacinas, ter qualquer influência nos resultados imunológicos pretendidos. Caso se esteja na presença de uma infecção aguda grave com febre alta, a imunização deve ser adiada. No entanto, quadros de febre ligeira não são indicadores para adiamento do esquema de vacinação.

As mulheres que se encontrem imunocomprometidas, quer por doença auto-imune (e.g. lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide), quer por medicações (e.g. HIV, oncológicas) podem receber a vacina, mas há forte possibilidade de que a resposta imune à vacinação seja menor do que nas mulheres imunocompetentes, logo a eficácia da vacina está diminuída (Infarmed, 2006).

1.3.4 - Imunogenicidade e Protecção Cruzada

Quer a vacina quadrivalente Gardasil[®], quer a vacina bivalente Cervarix[®], apresentam elevados níveis de imunogenicidade sempre com valores acima dos gerados pela infecção natural (Stanley, 2008).

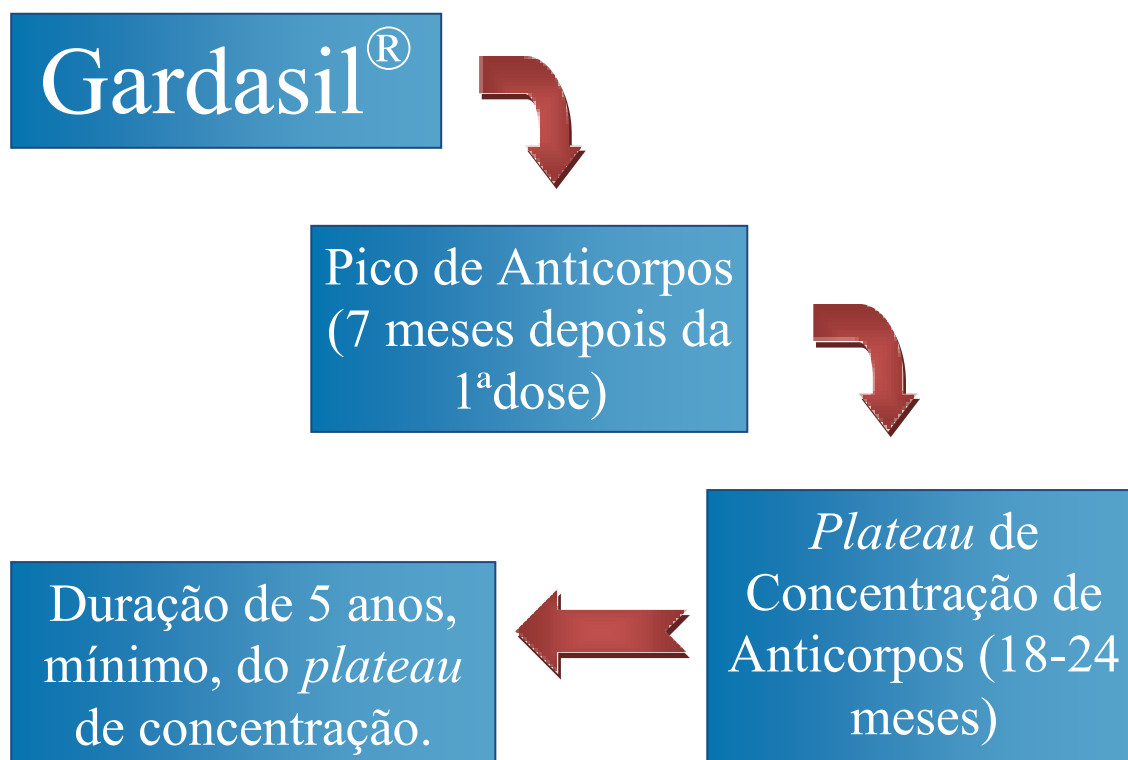


Figura 10 - Esquema da imunogenicidade da vacina Gardasil[®] (adaptado de Stanley, 2008).

Ao fim de 24 meses:

- ✦ 96% das participantes apresenta anticorpos para HPV do tipo 6, 11 e 16;

MAS SÓ:

- ✦ 68% das participantes apresentam anticorpos para HPV do tipo 18.

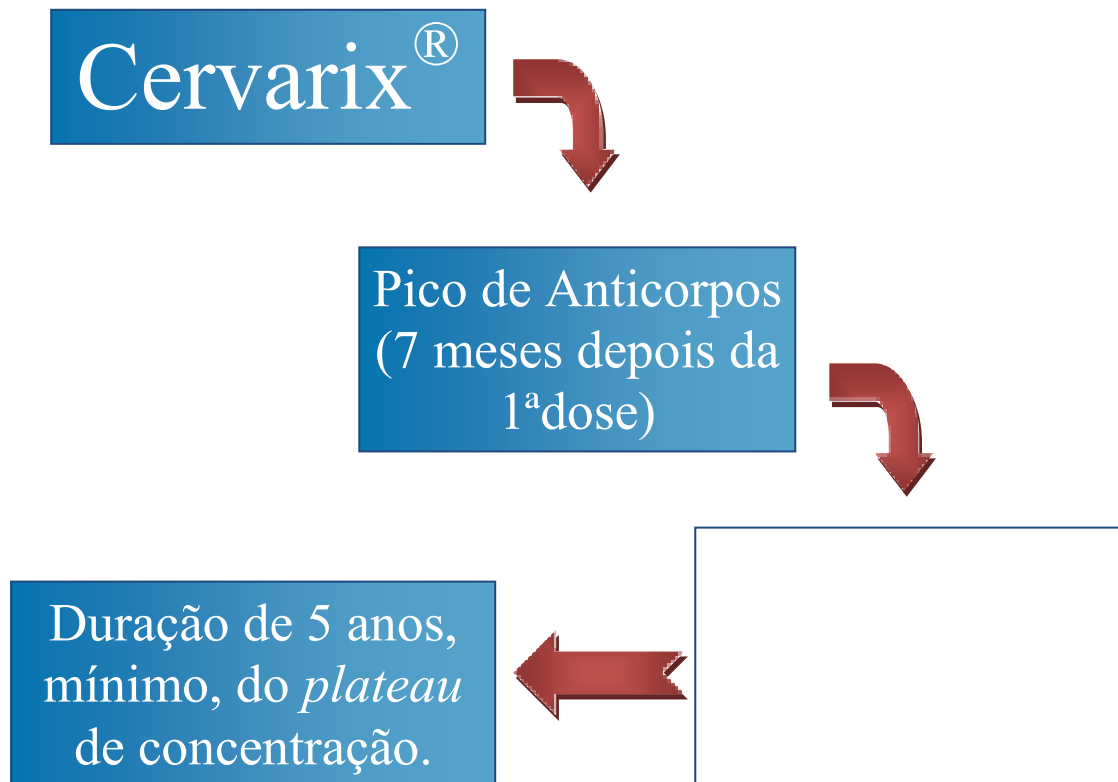


Figura 11 - Esquema da imunogenicidade da vacina Cervarix[®] (adaptado de Paavonen *et al.* 2007).

Ao fim de 18 meses:

- ✦ O nível de anticorpos é mais elevado do que os níveis induzidos por uma infecção natural;
- ✦ Após 51-53 meses, 100% das participantes apresentam anticorpos para o HPV do tipo 16 e 18.

Ambas as vacinas apresentam-se como altamente imunogénicas no grupo de adolescentes femininas com idades compreendidas entre os 9 e os 15 anos, ocorrendo níveis de imunogenicidade 1,7 vezes (Gardasil[®]) e 2,4 vezes (Cervarix[®]) mais elevados

do que nas restantes mulheres jovens. Duas doses de Gardasil[®] (0 e 2 meses) nas adolescentes entre os 10 e os 15 anos produzem concentrações equivalentes às 3 doses preconizadas, em mulheres jovens entre os 16 e os 26 anos (Stanley, 2008).

Apesar da duração da eficácia da vacina ser um dos parâmetros mais importantes na adopção de um programa de vacinação, nas duas vacinas profiláticas contra a infecção do HPV presentes no mercado ainda decorrem estudos conducentes ao estabelecimento desse parâmetro. Todavia a evidência de memória imunológica demonstrada por ambas as vacinas apresenta-se como um bom indicador da possibilidade de uma protecção longa e eficaz (CDC, 2010; Stanley, 2008).

Nos ensaios clínicos com as vacinas foi detectada alguma protecção cruzada relativamente a outros tipos de vírus. Ainda que a individualização de cada tipo específico de HPV das vacinas se baseie na homologia do gene que codifica as proteínas virais L1, denotou-se que as VLP's ofereciam alguma protecção face a lesões promovidas por tipos de vírus com semelhanças ao nível da cadeia L1 (Muñoz *et al.*, 2004).

Deste modo, relativamente à Gardasil[®]:

- ✦ HPV 31 ⇒ 57% redução de lesões CIN 1-3/AIS;
- ✦ HPV 45 ⇒ Sem resultados com expressão estatística significativa;
- ✦ HPV 31/33/45/52/58 (em conjunto) ⇒ 30% de redução de lesões CIN 1-3/AIS.

Face à Cervarix[®]:

- ✦ HPV 31 ⇒ 92% redução de lesões CIN 2+;
- ✦ HPV 45 ⇒ 100% redução de lesões CIN 2+ (no entanto, a amostra não era estatisticamente representativa);
- ✦ HPV 31/33/45/52/58 (em conjunto) ⇒ 53% de lesões associadas ao conjunto de HPV's.

Estes resultados sugerem que as vacinas conferem protecção adicional, ainda que o seu impacto real não seja possível de aferir. Contudo, estes são resultados que levantam a questão: será que a 2ª geração de vacinas deverá incluir outros tipos oncogénicos de HPV? Segundo Stanley (2008) será pouco provável, uma vez que o conjunto de HPV tipo 45/31/56/52/35 e 33 contribuem somente com 20-40% das restantes neoplasias cervicais, apresentando-se numa distribuição dispersa geograficamente.

Capítulo II

2.1 - Princípios Éticos: Prós e Contras da Vacinação

É impossível falar de campanhas mundiais de vacinação sem que ocorram de imediato os múltiplos interesses que as rodeiam, nomeadamente interesses económicos ao nível dos estados, das empresas farmacêuticas, das autoridades do medicamento, das empresas de distribuição, de organizações não governamentais, dos interesses políticos, dos interesses socioculturais, entre outros.

As vacinas de combate ao HPV não são isentas a estes interesses e, se por um lado aparecem os acérrimos defensores deste tipo de vacinação, aparecem também aqueles que consideram que a vacina não resolve nenhum problema, apresentando-se apenas como mera duplicação de uma solução já existente, o rastreio citológico preventivo (Hang, 2008).

Apesar do diagnóstico precoce através do esfregaço citológico contribuir para uma drástica redução da mortalidade provocada pelo cancro cervical nos países desenvolvidos, esta patologia ainda continua a ser a segunda causa de morte entre as mulheres em todo o mundo, assumindo nos países em vias de desenvolvimento e subdesenvolvidos um carácter de flagelo, contribuindo com 80% dos casos mundiais (Wolschick *et al.*, 2007). Considerando estes dados, os defensores da vacinação consideram pertinentes os avanços da ciência na procura da vacinação profilática, argumentando que os princípios morais e éticos devem subjugar-se aos objectivos finais da vacinação, ou seja, a procura da erradicação dos HPV's passíveis de carcinogénese (Elbasha *et al.*, 2007).

Em especial nos países onde é difícil cumprir planos de rastreio preventivo baseados no tradicional teste de Papanicolau, como são todos os países pobres em África, alguns países da América Latina, alguns países do Continente Asiático, a imunização em massa surge como uma mais-valia que é difícil quantificar (Novaes, 2008).

Por parte dos defensores da ética como pólo norteador da vacinação, destaca-se a pertinência de reflectir sobre a importância das atitudes e comportamentos individuais na propagação da doença, uma vez que esta é iminente de carácter sexual. Algumas associações conservadoras dos EUA assumem que é errado iniciar a vacinação das pré-adolescentes, uma vez que esta atitude poderá potenciar a vontade das mesmas se iniciarem sexualmente mais cedo, tal como referem Braguetto e Suzuki (2008):

(...)“algumas correntes religiosas conservadoras e outros críticos têm expressado preocupações no sentido de que se as adolescentes forem vacinadas, isto poderia encorajar a precocidade”.

Os críticos da vacinação contra o HPV acreditam que ao serem vacinadas as mulheres assumirão comportamentos sexuais mais liberais, nomeadamente aumentando a troca e o número de parceiros sexuais. Prevêem que ocorra um aumento de relações desprotegidas, porque as mulheres assumirão que ao estarem protegidas essa protecção se estende a outras DST's, havendo risco de aumento dos casos de HIV, infecções por outros tipos de HPV não contidos nas vacinas, entre outros. Adicionalmente, estes defensores referem o facto de que as adolescentes ao saberem-se imunizadas pela vacina descurem o uso de contraceptivos orais e, deste modo, aumente o número de gravidezes não planeadas e consequentemente dos abortos (Di Pietro *et al.*, 2008).

Entre as mulheres adultas prevêem que exista um decréscimo das citologias de rotina por assumpção errónea de que a vacinação substitui tais exames (Hang, 2008).

Uma das críticas mais frequentes, entre os que demonstram reservas à vacinação, é a de que o debate sobre as vacinas não teve em atenção o poder parental, foi um debate essencialmente centrado nos custos/benefícios. Os questionários entregues aos pais, antes da introdução da vacina, para estabelecer comparação com outras vacinas previstas no plano de vacinação dos adolescentes, não contemplavam questões informativas do facto da infecção por HPV estar maioritariamente relacionada com o comportamento sexual. Muitos pais questionaram-se com o modo de explicar a crianças de 10-12 anos a necessidade de ser vacinadas contra um vírus que se transmite pelo contacto sexual, quando ainda não se explicou a essas mesmas crianças o que é o sexo (Di Pietro *et al.*, 2008).

A intensa pesquisa realizada para a elaboração deste trabalho, demonstrou que Portugal seguiu as directrizes advindas da OMS. A partir dessas directrizes legislou-se no sentido de introduzir no PNV (Plano Nacional de Saúde) a vacina Gardasil® como obrigatória para as raparigas a partir dos 13 anos de idade e com 17 anos nascidas em 1992, 1993 e 1994 (Direcção Geral de Saúde, 2008).

Os únicos estudos existentes em Portugal realizados pela Escola Nacional de Saúde Pública, em 2007, referem-se ao custo/benefício, apresentando as vacinas profiláticas como altamente eficazes e tendo uma boa relação custo/benefício (SPG e SPGO, 2010). De um modo semelhante ao que aconteceu com os EUA e a Inglaterra, as autoridades portuguesas tiveram como preocupação máxima conhecer quais os custos que um plano desta natureza iriam implicar, sujeitando-os sempre à optimização dos benefícios.

Os detractores da vacinação acreditam que as autoridades ao introduzirem as vacinas nas populações, regeram-se pelos princípios “*lesser evil*” e “*double effect*”, ou seja, o princípio do “mal menor” e do “bem que faz anula o mal que acarreta”¹. Nestes princípios fica subjacente que os fins justificam os meios, e as autoridades mundiais de saúde desvalorizaram os potenciais riscos para a adolescência em benefício de uma imunização em massa.

Antes de encetar a comercialização das vacinas não houve preocupação em adequar os programas de prevenção da infecção por HPV existentes, num espectro mais alargado de informação e educação para a vivência de uma sexualidade responsável, dando atenção à globalidade da pessoa nos seus aspectos psico-fisiológicos (Di Pietro *et al.*, 2008).

2.2 - O Papel da Educação/Informação como Complementares à Vacinação

Do debate em torno dos prós e dos contras da vacinação profilática, e da importância desta ser norteada por princípios ético-morais, ressaltou que a grande maioria dos autores acredita que a falência de muitos programas de rastreio resultam da ausência do binómio educação/informação.

¹ Tradução livre

Num estudo realizado em 2004 no Canadá, relacionado com os conhecimentos sobre a infecção por HPV, entre a população jovem e sexualmente activa, concluiu-se que 87% dos alunos a frequentar os liceus de Toronto nunca tinham ouvido falar em HPV e eram muito poucos aqueles que sabiam identificar a infecção por HPV como sexualmente transmissível. De referir que, quase 1/3 confundiu HPV com HIV e, praticamente, ninguém conseguiu estabelecer uma relação entre a infecção por HPV e o cancro cervical (Lalonde, 2005).

Estes resultados não são exclusivos do Canadá porque investigações em muitos outros países demonstraram as fragilidades e o baixo conhecimento sobre a existência, a prevenção, as vias de transmissão, os sintomas e as consequências da infecção por HPV (Stark *et al.*, 2008).

As múltiplas investigações reforçaram a necessidade de fornecer mais educação e informação sobre o HPV para capacitar as pessoas na compreensão da doença e das suas consequências. São vários os autores que apontam a baixa condição social, associada a baixos níveis de escolaridade, como factores preponderantes na mortalidade por cancro uterino. A relação estabelece-se, pois ao aumentar a escolaridade das pessoas promove-se o acesso e a compreensão da informação, promovendo-se ao mesmo tempo a inclusão social, factor determinante nas campanhas de prevenção (Zeferino, 2008).

Tão importante como vacinar para prevenir, é a realização de campanhas que consciencializem as mulheres jovens da necessidade de realizar os exames ginecológicos preventivos, sendo da máxima importância alertar quanto ao modo de transmissão, a fim de se evitar a disseminação generalizada do vírus. Estas campanhas informativas só surtem efeitos numa população educada, escolarizada, com acesso aos meios formativos e informativos (Souto *et al.*, 2005).

São várias as pessoas e organizações humanitárias que acreditam que vacinar não será suficiente para o decréscimo das mortes por cancro cervical, ainda que as vacinas contra o HPV se apresentem como o primeiro passo promissor no futuro da prevenção (Baseman e Koutsky, 2005).

Schiffman *et al.* (2007) referem:

“There is some evidence that health education programmes that promote abstinence, conscientious condom use, or both, could reduce the risk of cervical cancer at the population level”.

Um programa realizado no Uganda, na década de 90 para redução da incidência e mortalidade por HIV, chamado “ABC-Programme” (anacronismo inglês para abster-se; sê fiel; usa preservativo), obteve resultados bastante satisfatórios por agir directamente com as populações. São muitas as organizações que acreditam que programas similares visando a redução da infecção por HPV entre as populações desfavorecidas iriam obter resultados com bons índices de satisfação.

Nesta transcrição é possível aferir que a esperança dos bons resultados no combate ao cancro uterino deve passar pela implementação de programas de educação que deverão surgir como prevenção primária neste tipo de cancro, englobando estratégias de promoção da saúde no sentido da alteração dos comportamentos sexuais, uma vez que o HPV se transmite maioritariamente pelo contacto sexual.

Conclusão

O percurso da investigação científica é um longo processo, cheio de avanços e recuos na busca incessante de resolução de problemas. Por este motivo, o conhecimento científico é um conhecimento inacabado, onde cada descoberta representa não uma conquista, mas um novo enigma a ser desvendado.

Partindo destas premissas, de que nenhuma investigação em ciência está verdadeiramente concluída, serão apresentadas breves considerações que poderão servir de guias ao aprofundar deste estudo.

A realização deste trabalho permitiu aferir que o Cancro do Colo do Útero, apesar de poder ser eficazmente combatido, provoca ainda a morte de muitas mulheres, especialmente em países menos desenvolvidos. Esta realidade resulta da falência e/ou ausência de programas de rastreio, uma vez que é consensual entre investigadores que a detecção precoce é o aliado mais forte no combate ao CCU. O rastreio é realizado, maioritariamente, de um modo oportunístico e não de forma sistemática como deveria acontecer numa patologia passível de ser controlada.

Ao longo da pesquisa verificou-se que é entre as classes mais desfavorecidas económica e socialmente que o CCU se encontra mais disseminado. A baixa condição económica e social e os seus factores condicionantes, nomeadamente falta de acesso aos meios médicos, conhecimento da doença e das formas de contágio, hábitos de higiene, má nutrição, entre outros, potenciam a mortalidade devida a este cancro.

No que concerne à vacinação e, partindo da análise dos múltiplos estudos científicos consultados, constatou-se que apesar do longo caminho percorrido, ainda há muito caminho a percorrer, de forma a responder a múltiplas questões que se levantaram. Destaca-se por exemplo, o papel que a vacinação terá junto dos adolescentes, uma vez que protege contra determinados tipos de HPV's, mas não protege infecções por outras DST's, tal como não protege a gravidez precoce. Importa questionar qual o papel da vacinação ao nível do comportamento sexual das adolescentes e qual a importância da educação/informação na prevenção de doenças de contágio sexual.

Outra questão pertinente prende-se com a duração da imunidade, uma vez que a aplicação da vacina é um dado ainda recente que não permite observar empiricamente o prazo de validade da imunização. Discute-se já a necessidade do reforço vacinal, o que vem questionar a validade dos estudos custo-benefício elaborados até à data. Dentro desta questão surge ainda a questão da pertinência de se vacinarem também os homens, uma vez que também eles são foco de transmissão do vírus do HPV.

Nenhum estudo estaria concluído sem o seu autor apresentar as suas limitações pessoais. Assim, apresento como principal limitação à realização do trabalho a pouca experiência na elaboração deste tipo de estudo.

Este facto constituiu um entrave, porque face à enorme quantidade de estudos publicados foi difícil proceder à selecção dos mais pertinentes. O critério utilizado foi o de serem mais recentes, mas deixa sempre em aberto a hipótese de não ter escolhido os mais abrangentes.

Outra limitação, também consequência da anterior, foi a estruturação dos passos para a apresentação de um estudo que se constituísse como uma mais-valia. Procurou-se uniformizar uma linha de raciocínio guia da compreensão do trabalho.

Referências Bibliográficas

ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices. Provisional Recommendations for HPV Vaccine. (2009). [Em linha]. Disponível em <http://www.hfs.illinois.gov/assets/cdc.pdf>. [Consultado em 17/09/2010].

A.D.A.M. - Animated Dissection of Anatomy for Medicine. Enciclopédia Multimédia. [Em linha] Disponível em http://www.umm.edu/esp_imagepages/19263.htm. [Consultado em 06/09/2010].

Alert-online.com. [Em linha]. Disponível em <http://www.alert-online.com/pt/news/health-portal/tecnica-para-deteccao-do-cancro-do-colo-do-utero-e-premiada>. [Consultado em 15/03/2011].

Alto Comissariado da Saúde, Gabinete de Informação e Prospectiva. (2009). Doenças Oncológicas em Portugal, *PNS em Foco*, Boletim Informativo. 4(4), pp. 1-4.

Alves, T. (2003). Prevenção do cancro do colo do Útero. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 19, pp. 455-460.

Andrade, J. M., Yamaguchi, N. H., Oliveira, A. B., Perdicaris, M., Pereira, S. T., Petitto, J. V. e Alves, M. J. (2001). Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma do Colo Útero. *Projecto Directrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina*, pp. 1-18.

Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N. e Wiener, H. (2010). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition-Summary Document. *Annals of Oncology*, 21, pp. 448-458.

Ault, A. (2006). Advances with HPV vaccines for the prevention of cervical cancer and other HPV - related diseases. *Physician's Weekly*, 23(33), pp. 1-4.

Ault, A. (2007) Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *The Lancet*, 369(6), pp. 1861-1868.

Baseman, J. G. e Koutsky, L. A. (2005). The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*, 325, pp. 516-524.

Bosch, F. X. e Sanjosé, S. (2003). Chapter 1: Human Papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 31, pp. 3-13.

Bowxer, M. e Waxman, J. (2006). *Compêndio de Oncologia*. Lisboa, Instituto Piaget.

Bragueto, T. e Suzuki, L. (2008). Vacinas contra o Papilomavírus Humano - HPV. *NewsLab*, 87, pp. 58-68.

Brenna, S. M., Hardy, E. e Zeferino, L. C. (2001). Conhecimento, atitude e prática do exame do Papanicolau em mulheres com câncer de colo uterino. *Cadernos de Saúde Pública*, 17(4), pp. 909-914.

Brown, D. R., Schroeder, J. R., Bryan, J. T., Stoler, M. H. e Fife, K. H. (1999). Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata Acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(10), pp. 3316-3322.

Burd, M. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(1), pp. 1-17.

Castellsagué, X., Díaz, M., Sanjosé, S., Muñoz, N., Herrero, R., Franceschi, S., Peeling, R. W., Ashley, R., Smith, J. S., Snijders, P. J., Meijer, C. J. e Bosch, F. X. (2006). Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its

cofactors: implications for screening and prevention. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(5), pp. 303-315.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. [Em linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/nip/vaccine/hpv/default.htm>. [Consultado em 30/10/10].

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Chapter 9 - Human Papillomavirus (HPV). In: CDC - Centers for Disease Control and Prevention. *The Pink Book: Chapters - Epidemiology and Prevention of vaccine - Preventable Diseases*. 11 Edition, pp. 1-12.

CervexBrush[®] Home Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.cervexbrush.com/index.html>. [Consultado em 24/01/2011].

CervicalCancer. [Em linha]. Disponível em <http://e-cervicalcancer.com/cervical-cancer-stage-iii/>. [Consultado em 10/02/2011].

Cox, J. T. (1995). Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 9(1), pp. 1-37.

Cutts, F. T., Franceschi, S., Goldie, S., Castellsagué, X., Sanjosé, S., Garnett, G., Edmunds, W. J., Clarys, P., Goldenthal, K. L., Harper, D. M. e Markowitz, L. (2007). Human Papillomavirus and HPV vaccines: A review. *Bulletins of the World Health Organization*, 85(9), pp. 719-726.

Cyrus-David, M. S., Wang, W. e Siddiqui, G. (2010). The accuracy of the HPV - associated diseases risk assessment inventory for detecting cervical dysplasias in medically underserved women in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15), pp. 1560-1577.

Diário da República. (2008). 2ª Série, 57(3) (Despacho Ministerial nº 8378/2008).

Di Pietro, M. L., Serebrovska, Z. e Moltisanti, D. (2008). Human pappilomavirus vaccines: ethical issues. *Medicine y Ética*, (2), pp. 163-176.

Direcção Geral de Saúde (2004). Plano Nacional de Saúde 2004/2010, vol. II: Orientações Estratégicas: Estratégias para obter mais saúde para todos. Abordagem à gestão integrada da doença.

Direcção Geral de Saúde (2005). Plano Oncológico Nacional (Decreto Lei nº 190/2001 de 17 de Agosto).

Direcção Geral de Saúde. (2008) Plano Nacional de Vacinação (PNV). Introdução da vacina contra infecções por vírus do Papiloma Humano (Texto de apoio à Circular Normativa nº22/DSCS/DPCD).

Duarte-Franco, E., Franco, E. e Ferenczy, A. (2001). Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of humam Pappilomavirus infection. *Canadian Medical Association*, 167(7), pp. 1017-1025.

ECCA - The European Cervical Cancer Association. [Em linha]. Disponível em <http://www.ecca.info/pt>. [Consultado em 09/10/2010].

a) EMA - European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf. [Consultado em 10/12/2010].

b) EMA - European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf. [Consultado em 10/12/2010].

Emory University School of Medicine, Cancerquest. [Em linha]. Disponível em <http://www.cancerquest.org/cervical-cancer-staging>. [Consultado em 02/10/2010].

Elbasha, E. H., Dasbach, E. J. e Insinga, R. (2007). Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging Infectious Diseases*, 13(1), pp. 28-41.

FIGO - Federação Internacional de Ginecologia Oncológica Home Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.figo.org/>. [Consultado em 15/10/2010].

Furumoto, H. e Irahara, M. (2002). Human Papilloma Virus (HPV) and cervical cancer. *The Journal of Medical Investigation*, 49, pp. 124-133.

Guerra, M., Gallo, C. e Mendonça, G. (2005). Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 51(3), pp. 227-234.

Hang, C. J. (2008). Human Papillomavirus vaccination-reason for cautions. *The New England Journal of Medicine*, 358(8), pp. 861-863.

Infarmed. (2006). Resumo das características do Medicamento - Gardasil[®], Aprovado pelo Infarmed em 20 Setembro de 2006.

Infarmed. (2007). Resumo das características do Medicamento - Cervarix[®], Aprovado pelo Infarmed em 20 Setembro de 2007.

IPOP - Instituto Português de Oncologia do Porto, Informação ao utente >HPV. [Em linha]. Disponível em <http://www.ipoport. min-saude.pt/InfoUtente/hpv.htm>. [Consultado em 25/07/2010].

Jacob, S. E., Sreevidya, S., Chacko, E. e Pillai, M. R. (2002). Cellular manifestations of human papillomavirus infection in laryngeal tissues. *Journal of Surgical Oncology*, 79, pp. 142-150.

Kahn, J. A. (2009). HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *The New England Journal of Medicine*, 361(3), pp. 371-378.

Lalonde, A. B. (2005). Human Papillomavirus: the most common sexually transmitted infection. *The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*, pp. 1-15.

Mandic, A. e Vujkov, T. (2004). Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future? *Annals of Oncology*, 15, pp. 197-200.

Mehanna, H., Jones, T. M., Gregoire, V. e Ang, K. K. (2010). Oropharyngeal carcinoma related to human papillomavirus. *British Medical Journal*, 340, pp. 1439.

Medeiros, R. D., Medeiros, R. C., Moraes, L. M., Menezes, J. B., Ramos, S. N. e Saturnino, R. D. (2005). Câncer de Colo de Útero: Análise Epidemiológica e Citopatológica no Estado do Rio Grande do Norte. *Revista Brasileira de Adolescência e Conflituidade*, 37(4), pp. 227-235.

Moingeon, P., Almond, J. e Wilde, M. (2003). Therapeutic vaccines against infectious diseases. *Current Opinion in Microbiology*, 6(5), pp. 462-471.

Moscicki, A. B., Hills, N. e Shiboski, S. (2001). Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *The Journal of the American Medical Association*, 285(23), pp. 2995-3002.

Mosher, W. D., Chandra, A. e Jones, J. (Division of Vital Statistics). (2005). Sexual behavior and selected health measures: men and women 15-44 years of age. *Advance Data From Vital and Health Statistics*, 362, pp. 1-17.

Muñoz, N., Bosh, F. X., Castellsagué, X., Díaz, M., de Sanjose, S., Hammouda, D., Shah, K. V. e Meijer, C. J. (2004) Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The Internal Perspective. *International Journal of Cancer*, 111, pp. 278-285.

Muñoz, N., Bosch, F. X., Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K., Snijders, P. J. F. e Meijer, C. J. L. M. (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 348(2), pp. 518-527.

Muñoz, N., Manalastas, R., Pitisuttithum, P., Tresukosol, D., Monsonego, J., Ault, K., Clavel, C., Luna, J., Myers, E., Hood, S., Bautista, O., Bryan, J., Taddeo, F., Esser, M., Vuocolo, S., Haupt, R., Barr, E. e Saah, A. (2009). Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *The Lancet*, 373, pp. 1949-1957.

Murria, P., Rosenthal, K. e Pfaller, M. (2006). *Microbiologia Médica*. 5ª Edição (tradução). Rio de Janeiro. Mosby Ed.

Naucler, P., Ryd, W., Tornberg, S., Strand, A., Wadell, G., Elfgren, K., Radberg, T., Strander, B., Johansson, B., Forslund, O., Hansson, B., Rylander, E. e Dillner, J. (2007). Human Papillomavirus and papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 357(16), pp. 1589-1597.

News-Medical.net [Em linha] Disponível em <http://www.news-medical.net/health/Cervical-Cancer.Prevention.aspx>. [Consultado em 27/01/2011].

Novaes, H. D. (2008). A Vacina contra o HPV e o câncer de colo de útero: desafios para a sua incorporação em sistemas de saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 11(3), pp. 505-525.

Paavonen J. e Patricia Study Group. (2007). Efficacy of human papillomavirus (HPV – 16/18) ASO4 – adjuvanted vaccine against cervical infection and pre-cancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *The Lancet*, 369, pp. 2161-2170.

Palefsky, J. M. e Holly, E. A. (2003). Chapter 1: Immunosuppression and co-infection with HIV. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 31, pp. 41-46.

Partridge, J. M., Koutsky, L. A. (2006). Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infectious Diseases*, 6(1), pp. 21-31.

Pencubanexile.org, Health Medical Information. [Em linha]. Disponível em <http://www.pencubanexile.org/hpv-human-papilloma-virus-and-cancers/>. [Consultado em 25/09/2010].

Pereira, A., Rocha, A. M. e Tavares, F. (2008). Cancro do colo do útero: Que rastreio?. *Actas do XVI Congresso Anual da Sociedade Portuguesa de Estatística*, 16, Vila Real.

Poli, M., Silveira, G. e colaboradores. (1994). *Ginecologia Preventiva*. Porto Alegre. Artes Médicas.

Pulsetoday, GP Hammond attacks choice of Cervarix for HPV programme. [Em linha] Disponível em <http://www.pulsetoday.co.uk/story.asp?storycode=4120994>. [Consultado em 02/10/2010].

Ribas, P. (2007). Vacina contra o cancro do colo do útero: Um sonho tornado realidade?, *Saúde*, pp. 5.

Sanofi Pasteur MSD. [Em linha]. Disponível em <http://www.tellher.ie/default.aspx>. [Consultado em 08/02/2011].

Schiffman, M. e Castle, P. E. (2003). Human papillomavirus. Epidemiology and public health. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 127, pp. 930-934.

Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C. e Wacholder, S. (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 370, pp. 890-907.

Seeley, R., Stephens, T. e Tate, P. (2001). *Anatomia e fisiologia*, 3ª edição, Porto, Lusodidacta, pp. 992.

Souto, R., Falhari, J. P. B. e Cruz, A. D. (2005). O Papilomavírus Humano: um factor relacionado com a formação de neoplasias. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 51(2), pp. 155-160.

SPG - Sociedade Portuguesa de Ginecologia., Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico Vulvo Vaginal e Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica (Org.). (2007). Cancro Ginecológico: Reunião do Consenso Nacional. Coimbra, pp. 1-25.

SPG - Sociedade Portuguesa de Ginecologia e SPGO - Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica (Org.). (2010). Vacinas contra o HPV: Reunião do Consenso Nacional. Cascais.

Solomon, D. e Nayar, R. (2005). *Sistema Bethesda para citologia Cervico-Vaginal - Definições, Critérios e Notas Explicativas*. 2ª Edição. Rio de Janeiro. Revinter, pp. 67-121.

Stanley, M. (2008). HPV vaccines: are they the answer? *British Medical Bulletin*, 88, pp. 59-74.

Stanley, M. (2009). Immune responses to human papilloma viruses. *Indian Journal of Medical Research*, 130(9), pp. 266-276 .

Stark, A., Gregoire, L., Pilarski, R., Zarbo, A., Gaba, A. e Lancaster, W. (2008). Human papillomavirus, cervical cancer and women's knowledge. *Cancer Detect Prevention*, 32(1), pp. 15-22.

Svare, E. L., Kjaer, S. K., Worm, A. M., Osterlind, A., Meijer, C. J. e Van den Brule, A. J. (2002). Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: A

study of male attendees at Danish STD Clinic. *Sexually Transmitted Infections*, 78(3), pp. 215-218.

The Epoch Times, Parents Warn of HPV Vaccine Dangers. [Em linha]. Disponível em <http://www.theepochtimes.com/n2/content/view/42604/>. [Consultado em 02/10/2010].

Trottier, H. e Franco, E. L. (2006). The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 24(1), pp. 4-15.

Widdice, L. E. e Moscicki, A. B. (2008). Updated Guidelines for papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents: Review. *Journal of Adolescent Health*, 43(4), pp. S41-S51.

Wee, C. C., Huang, A., Huskey, K. W. e McCarthy, E. P. (2008). Obesity and the likelihood of sexual behavioral risk factors for HPV and cervical cancer. *National Institute of Health: Obesity (Silver Spring)*, 16(11), pp. 2552-2555.

a) WHO Home Page - World Health Organization Home Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/en/>. [Consultado em 03/10/2010].

b) WHO - World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/features/9a15/es/index.html>. [Consultado em 24/01/11].

Wolschick, N. M., Consolaro, M. E. L., Suzuki, L. E. e Boer, C. G. (2007). Câncer do colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 39(2), pp. 123-129.

Zeferino, L. C. (2008). O desafio de reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 30(5), pp. 213-215.

ANEXOS

ANEXO 1

FIGO	ESTADIAMENTO	TNM ^{52, 53, 54} (D)	
	Tumor primário não pode ser avaliado	TX	Tx
	Sem evidências do tumor primário	T0	
	Tumor in situ	Tis	TisN0M0
I	Tumor limitado ao útero	T1	
IA*	Tumor invasor identificado apenas microscopicamente. Toda lesão visível mesmo com diagnóstico microscópico de invasão superficial deve ser estadiada como IB. Neste estadiamento, a invasão estromal é limitada a 5mm e com maior dimensão na superfície menor que 7mm.	T1A	
IA1	Invasão estromal de 3mm ou menos em profundidade e de 7mm ou menos em extensão horizontal	T1A1	T1a1N0M0
IA2	Invasão estromal maior que 3mm e não superior a 5mm em profundidade com extensão horizontal inferior a 7mm	T1A2	T1a2N0M0
IB	Lesão clinicamente visível confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que IA	T1B	
IB1	Lesão visível com 4cm ou menos no maior diâmetro	T1B1	T1b1N0M0
IB2	Lesão visível com mais de 4cm de diâmetro	T1B2	T1b2N0M0
II	Tumor invade paramétrio e/ ou vagina sem acometer parede óssea ou 1/3 inferior da vagina	T2	
IIA	Tumor envolvendo vagina até 2/3 craniais, sem envolvimento parametrial	T2a	T2aN0M0
IIB	Tumor com envolvimento parametrial sem acometer parede óssea	T2b	T2bN0M0
III	Tumor que se estende à parede óssea (paramétrio) ou 1/3 distal da vagina. Hidronefrose e exclusão renal	T3 e/ou N1	
IIIA	Tumor que envolve o 1/3 inferior da vagina	T3a	T3aN0M0
IIIB	Tumor que se estende à parede óssea e/ ou causa hidronefrose ou exclusão renal	T3b	T1N1M0 T2N1M0 T3aN1M0 T3bNqM0
IV	IVA Tumor que se estende à mucosa vesical e/ ou retal, confirmado histologicamente após cistoscopia ou retossigmoidoscopia. Extensão fora da pelve verdadeira	T4	T4NqM0
	IVB Metástases a distância	M1	TqNqM1
TNM - Linfonodos regionais (N)		Metástases (M)	
NX: não podem ser avaliados		MX: metástases a distância não podem ser avaliadas	
N0: sem metástases para linfonodos regionais		M0: sem metástases	
N1: metástases para linfonodos regionais		M1: metástases a distância	
* A profundidade da invasão não pode ser maior que 5mm a partir da base do epitélio (da superfície ou da glândula da qual a neoplasia se originou). A invasão do espaço vascular (linfático ou venoso não altera o estadiamento) ⁵²⁻⁵⁴ (D).			