



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# O Rastreamento do Cancro do Colo do Útero: O Presente e o Futuro

**Pedro Eduardo Fonte Miranda de Carvalho**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. José Alberto Moutinho

Covilhã, junho de 2017

# Dedicatória

À minha mãe, Maria Filomena;  
Ao meu pai, Eduardo Carvalho;  
À minha irmã, Mariana Carvalho;  
Às minhas avós, Marinha e Olímpia;  
Aos meus avôs, António e Joaquim.

# Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. José Alberto Moutinho, pela oportunidade e privilégio de poder usufruir da sua competência científica, por toda a disponibilidade demonstrada, pelos conselhos e críticas construtivas, pela orientação na elaboração desta dissertação.

Agradeço aos meus familiares por tudo aquilo que sou hoje, por todas as oportunidades que me proporcionaram, por todo o amor, felicidade e ensinamentos que me foram transmitidos.

Agradeço às minhas amigas que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional na Covilhã, por todos os momentos de descontração, todas as noites em frente ao computador e a todos os momentos de estudo/trabalho que passámos juntos enquanto estudantes e amigos.

Aos meus amigos de infância por sempre me receberem de braços abertos. A todas as pessoas e à cidade da Covilhã.

# Resumo

No Mundo atual, o Cancro do Colo do Útero, é o quarto cancro mais comum na mulher em todo o Mundo e o segundo em mulheres com idade entre 15 e 44 anos. Esta doença de relevo para saúde pública, manifesta a importância para a necessidade de um rastreio organizado e de qualidade, sendo de interesse médico e da população em risco, uma deteção eficaz e precoce para proceder a um tratamento adequado.

A introdução do Papanicolaou em Portugal, permitiu baixar as incidências desta patologia. Nos dias atuais, surge a necessidade de adaptar o rastreio do Cancro do Colo do Útero às necessidades da população Portuguesa.

Como tal, esta monografia pretende estudar a evolução epidemiológica da doença e da sua prevenção até aos presentes dias e qual a sua influência na saúde da população Portuguesa, assim como perspetivas futuras.

## Palavras-Chave

Cancro do Colo do Útero; Vírus Papilloma Humano; Sensibilidade; Especificidade; Rastreio; Vacinação; Neoplasia intraepitelial.

# Abstract

Nowadays, cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide and the second in women aged 15-44 years. This disease of public health importance, demonstrates the importance of the need for an organized and quality screening, and of medical interest and of the population at risk, an effective and early detection to carry out an appropriate treatment.

The introduction of Papanicolaou in Portugal, allowed to reduce the incidence of this pathology. Currently, there is a need to adapt Uterine Cervical Cancer screening to the needs of the Portuguese population.

As such, this work intends to study the epidemiological evolution of the disease and its prevention up to the present days and what's the influence on the health of the Portuguese population, as well as future perspectives.

## Keywords

Uterine Cervical Cancer; Human Papillomavirus; Sensitivity; Specificity; Screening; Vaccination; Intraepithelial Neoplasia.

# Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Acrônimos	ix
1- Introdução	1
2- Objetivos e Metodologia	2
2.1 -Objetivos	2
2.2- Metodologia	2
3- Resultados	3
3.1- Considerações sobre o CCU	3
3.1.1- Vírus Papiloma Humano	4
3.1.2- Fatores de Risco	4
3.1.3- Clínica e Sintomatologia do CCU	5
3.1.4- Tratamento e Estadiamento	5
3.1.5- Evolução temporal do CCU	7
3.1.5.1- Incidência	7
3.1.5.2- Taxa de Mortalidade	8
3.2- Prevenção do CCU	11
3.2.1- Influência da introdução do rastreio	11
3.2.1.1- Cobertura do rastreio	12
3.2.2- Influência da introdução da vacinação	13
4- Discussão	15
5- Conclusão	18
6- Perspetivas Futuras	20
7- Referências Bibliográficas	21
8- Anexos	27

# Lista de Figuras

Figura 1: Evolução da taxa de Incidência de CCU em Portugal de 2007 a 2010.

Figura 2: Evolução da produção hospital relativa a CCU, em Portugal entre 2007 e 2014.

Figura 3: Evolução da taxa de mortalidade de CCU, em Portugal entre 2007 e 2014.

Figura 4: Comparação da evolução da taxa de mortalidade relativa a CCU em mulheres com idade inferior a 65 anos, por ARS, de 2004 a 2014.

Figura 5: Evolução Nacional das Taxas de Cobertura Geográfica e Adesão 2009-2013.

# Lista de Tabelas

Tabela 1. Probabilidade de regressão/persistência/evolução de lesões pré-malignas.

Tabela 2. Estadiamento de CCU e respectivos tratamentos.

# Lista de Acrónimos

CCU - Cancro do Colo do Útero  
DGS - Direção Geral de Saúde  
HPV - Vírus Papilloma Humano  
CIN - Lesão intraepitelial cervical  
DST- Doença Sexualmente Transmissível  
PNV - Plano Nacional de Vacinação  
WHO - World Health Organization  
ACO - Anticoncepcionais Orais  
FIGO - Federação Internacional de Ginecologia Oncológica  
4vHPV - Vacina anti-HPV 4-valente  
9vHPV - Vacina anti-HPV 9-valente  
SNS - Serviço Nacional de Saúde  
ARS - Associação Regional de Saúde  
FDA - Food and Drug Administration  
ASC-US - Atipia de células escamosas de significado indeterminado  
LSIL - Lesão escamosa de baixo grau

# Capítulo 1. Introdução

O Cancro é, mundialmente, uma das mais frequentes causas de morte. Com a crescente melhoria das condições de vida das populações e o conseqüente aumento da esperança média de vida, foi observado que o cancro assume um papel cada vez mais importante na saúde de um país. Este facto é mais marcado em países desenvolvidos dado que existem estilos de vida de risco sustentados pelo maior poder económico. Recentemente, também nos países menos desenvolvidos temos observado um aumento da prevalência desta patologia. [1]

Em 2012, há estimativas de 14.1 milhões de novos casos e 8.2 milhões de mortes causadas por cancro [2] que, segundo a Organização Mundial de Saúde, este número irá continuar a aumentar. Assim, foi escolhido o estudo do tema sobre o estado da arte da prevenção do cancro do colo do útero (CCU), uma patologia que em Portugal, segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), em 2014 matou 210 mulheres, representando uma taxa de mortalidade de 3.8%, taxa esta que se tem mantido constante em território Nacional. Com uma taxa bruta de incidência de 13,5 por em Portugal, o CCU é manifestamente um dos tumores malignos que levanta algumas preocupações no sexo feminino. [3]

Está provado que a infeção persistente pelo HPV de alto risco é o fator epidemiológico mais importante, relação criada em 1970 por Harald Zur Hausen. Sabe-se hoje que, o HPV é um grupo de vírus heterogéneo de DNA que infetam os queratinócitos da pele humana formando verrugas da pele e das mucosas, papillomas, lesões intraepiteliais cervicais (CIN) e cancro, sendo ele transmitido verticalmente, por contato direto e sexual.

A prevenção primária do HPV também tem tido um papel relevante nos dias correntes, com os comportamentos de risco, maioritariamente pelos adolescentes, a transmissão sexual assume um papel importante na infeção pelo HPV e na conseqüente carcinogénese cervical. A vacina anti-HPV e o rastreio organizado assumem assim um papel importante pois terá a capacidade de prevenir e detetar a infeção pelo vírus do papiloma humano que já se sabe que é fundamental para o desenvolvimento dos estádios iniciais do CCU. [4]

A presente monografia pretende avaliar como tem funcionado a prevenção do CCU. Como tal, estudou-se a evolução dos métodos de rastreio do CCU e qual sua influência na saúde das populações, assim como a avaliar prevenção baseada na vacinação que terá sido implementada. Como objetivo principal, pretende-se focar na evolução epidemiológica da doença ao longo do tempo e qual a influência dos métodos de prevenção que foram criados para determinar se, nos presentes dias se encontram adequados à realidade do Cancro do Colo do Útero.

# Capítulo 2. Objetivos e Metodologia

## 2.1. Objetivos

Esta monografia tem como objetivo principal avaliar a evolução epidemiológica da doença e da sua prevenção até aos presentes dias e qual a sua influência na saúde da população Portuguesa. Para tal, foi proposto o seguinte estudo:

- Avaliação da evolução dos indicadores de saúde após a introdução do rastreio;
- Avaliar de que modo a taxa de cobertura do rastreio e a sua adesão influência a saúde da população;
- Verificar se será possível reduzir a morbilidade associada ao rastreio do cancro do colo do útero;
- Avaliação da evolução dos indicadores de saúde após a implementação da vacina anti-HPV no Plano Nacional de Vacinação (PNV);
- Perspetivas futuras.

## 2.2. Metodologia

A presente monografia teve como base a pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Medscape (<http://www.medscape.com>)

Não foi realizada nenhuma limitação relativa à data de publicação dos artigos, sendo que a seleção foi baseada tendo em conta as mais recentes publicações.

Quanto à linguagem, foi imposta a limitação para as línguas portuguesa e inglesa. A pesquisa foi realizada desde janeiro de 2017 até junho de 2017.

Também foram utilizadas, como pesquisa complementar, as plataformas online: Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/>), World Health Organization (<http://www.who.int/en/>); Direção Geral da Saúde (<https://www.dgs.pt/>) e Sociedade Portuguesa de Ginecologia (<http://www.spginecologia.pt/>).

# Capítulo 3. Resultados

## 3.1. Considerações sobre o Cancro do Cervical do Útero

O Vírus Papilloma Humano (HPV), pertence a um grupo de vírus de DNA que infetam os queratinócitos da pele humana formando verrugas na pele e mucosas, papilomas, lesões intraepiteliais cervicais (CIN) e cancro, podendo ele transmitido verticalmente, por contato direto e sexual (maioritariamente). Hoje são conhecidas mais de 120 variantes do vírus. Em 1970, foi criada a relação entre o HPV e o Cancro do Colo do Útero, por Harald Zur Hausen. Hoje sabe-se que a infeção persistente por HPV é o fator epidemiológico mais importante para o desenvolvimento do CCU. Esta infeção irá promover à transformação de células anormais em lesões precursoras, denominadas lesões intra-epiteliais escamosas de baixo ou alto grau, que se multiplicam descontroladamente, podendo evoluir para lesões cancerígenas. O processo que ocorre desde a infeção até à fase do aparecimento de lesões cancerígenas, é normalmente muito lento. [5]

Apesar de as mulheres jovens apresentam taxas mais elevadas de risco de infeção e prevalência de HPV, é neste grupo que as infeções por HPV são na maioria nas vezes transitórias e poderão ser eliminadas pelo próprio organismo. [6]

É nas fases iniciais de infeção que o tratamento é mais acessível e se revela a importância do um bom rastreio, pois é um processo assintomático. [7]

Na história natural dos tumores epiteliais malignos há 2 fases bem diferenciadas:

- A primeira fase, ou intraepitelial, as células neoplásicas mostram um aumento da densidade nuclear. O crescimento é lento e linear, já que a taxa de proliferação se equilibra com a taxa de morte celular ou apoptose podendo persistir assim durante meses ou anos e sem potencial metastático. Esta excessiva proliferação pode acontecer devido à ação das oncoproteínas virais que bloqueiam fatores celulares, incluindo as proteínas supressoras tumorais, que atuam como “travões” sobre o ciclo celular. Duas das mais importantes proteínas supressoras são a proteína Rb e a p53.
- A segunda fase, ou angiogénica, é provocada pela maior expressão dos fatores de crescimento do endotélio vascular. [8]

O desenvolvimento do CCU resulta derivado de um processo composto por 4 etapas [9]:

- Transmissão do HPV;
- Persistência da infeção por HPV;
- Progressão para um estado de pré-cancro - CIN;
- Carcinoma invasivo.

Muitas destas lesões, particularmente lesões cervicais de baixo grau não irão evoluir e poderão regredir. Como Östor [10] constatou em 1993, apenas uma pequena fração de lesões CIN1 (1%), CIN2 (5%) e CIN3 (12%) terão tendência a evoluir para cancro invasivo caso não tratadas (ver tabela 1).

Tabela 1. Probabilidade de regressão/persistência/evolução de lesões pré-malignas, segundo Öster, 1993. Adaptada de [10].

Lesões	Regressão	Prevalência	Evolução para CIN3	Evolução para cancro invasivo
CIN1	60%	30%	10%	1%
CIN2	40%	40%	20%	5%
CIN3	33%	<55%	--	>12%

### 3.1.1. Vírus Papiloma Humano

O Vírus do Papiloma Humano (HPV) é um vírus pertencente à família *Papillomaviridae* que contem DNA circular de cadeia dupla com cápsula isocáedrica. Foram identificados mais de 200 tipos de HPV sendo 40 responsáveis por infeções de mucosas, preferencialmente a nível do trato anogenital. São identificados como vírus de alto ou baixo risco de acordo com o seu potencial oncogénico e a sua associação ao carcinoma do colo do útero. Os de alto risco são 15 genótipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) sendo os genótipos 16 e 18 responsáveis por 70% a 75% dos casos de cancro do colo do útero. [11]

Estes são transmitidos quer por via sexual oral, vaginal e anal ou por contacto íntimo de pele com pele. O período de incubação do HPV é em média de 4 a 8 semanas. Nos homens é predominantemente visto um padrão subclínico ou assintomático, sendo estes considerados como propagadores de vírus. [12]

A infeção genital com HPV é a infeção viral mais comum do sistema genital, é estimado que cerca de 75% dos homens e mulheres sexualmente ativos irão desenvolver pelo menos uma infeção por HPV, apesar de a grande maioria conseguirá eliminar o vírus do organismo. [13]

Estudos realizados em mulheres demonstraram que a infeção pelo HPV pode ter resolução espontânea em poucos meses e cerca de 90% resolve após 2 anos. A persistência da infeção após 12 meses está associada a um risco aumentado de neoplasia. [14]

A infeção por HPV é uma causa necessária de CCU mas não suficiente. O DNA do HPV tem sido identificado em 99.7% dos cancros invasivos, que se desenvolvem 5 a 20 anos após o início da infeção. [15]

### 3.1.2. Fatores de Risco

A persistência da infeção por HPV de alto risco é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do CCU e, sendo uma Infeção Sexualmente Transmissível é importante alertar para o uso do preservativo. A par desta relação é possível estabelecer outras, nomeadamente com o início da atividade sexual antes dos 20 anos, o número elevado de parceiros sexuais, história pessoal ou parceiro sexual com doença sexualmente transmissível (DST), uso de

anticoncepcionais orais (ACO) associados a hábitos tabágicos e excesso de peso e por fim, imunossupressão. [16]

A idade de início da atividade sexual, assume um papel preponderante na infecção por HPV visto que a zona de transformação do epitélio cervical é mais proliferativa durante a puberdade e a adolescência, sendo especialmente suscetível a alterações que possam ser induzidas por DST's. [17,18]

Sendo a infecção por HPV uma DST, é de esperar que a maior parte da transmissão do vírus se dê por contato sexual desprotegido. Está também provado que, a circuncisão masculina é um fator que influencia positivamente esta transmissão. Menos frequentemente, é a possibilidade de infecção vertical no momento do parto. [19]

A infecção só pode ser evitada com abstinência sexual completa, porque mesmo com o uso do preservativo, não há garantia de uma proteção total. [20]

A associação com a toma de ACO's é feita devido ao facto destas substâncias poderem provocar um efeito sobre o crescimento de anormalidades glandulares do colo do útero. Já há a referência que a toma de ACO por períodos superiores a 12 anos provoca um risco excessivo de CCU, sendo essa associação mais forte para adenocarcinomas do que carcinomas das células escamosas. [21] Não sendo o tabaco um agente causal, predispõe ao desenvolvimento de CCU por diminuir o limiar de imunidade celular. [22]

### **3.1.3. Clínica e sintomatologia do Cancro do Colo do Útero**

O desenvolvimento do cancro do colo do útero é um processo assintomático. Visto que as lesões pré-neoplásicas e a maioria das infeções por HPV são assintomáticas é normal que a sua apresentação ocorra apenas numa fase já tardia, dificultando o processo de cura e piorando o seu prognóstico. Poderão aparecer alguns sinais de alarme como: corrimento vaginal anormal, dor pélvica e perdas de sangue durante ou após a relação sexual e no período inter-menstrual. Este facto ressalva a importância de um programa de rastreio regular e eficaz. Países em desenvolvimento que têm uma aposta mais precária a nível da saúde, é normal chegarem aos seus postos de saúde casos em que a sintomatologia da carcinogénese cervical seja mais evidente e, como tal, é importante ensinar e alertar a população para procurar ajuda no momento do aparecimento dos primeiros sintomas. [23] Nos casos mais avançados poderão surgir dores abdominais, sintomas urinários, digestivos, respiratórios entre outros. [24]

### **3.1.4. Tratamento e Estadiamento**

O processo de tratamento da neoplasia intraepitelial do colo do útero tem a finalidade de interromper a evolução da doença para cancro invasivo.

Num passado recente o tratamento cirúrgico através da histerectomia era o método terapêutico mais utilizado, mas hoje com uma melhor compreensão da doença surgiram métodos mais

conservadores deixando a histerectomia para casos circunstanciais com patológica uterina associada, como a presença de um mioma ou prolapso uterino. [25]

Hoje existem dois tipos de tratamento com diferentes finalidades, o tratamento destrutivo, o excisional ou tratamento feito com radioterapia. No primeiro, existe apenas o objetivo terapêutico de cura enquanto no segundo além promover a cura, também é relevante para o próprio diagnóstico. [26,27] Já o terceiro é mais utilizado como coadjuvante em estádios mais avançados do CCU. [24]

Esta decisão terapêutica deve ter em conta a evolução das lesões pré-malignas assim como o resultado histológico e molecular, não pondo de parte a hipótese de entrar num plano de vigilância apertado. [28] Também será importante considerar os seguintes fatores como a idade da paciente, a vontade de procriar, o estado geral de saúde, as características do tumor, a resposta imunológica, a presença ou não de linfonodos, sem esquecer que é uma decisão do doente. [25,29]

Assim, será importante um correto estadiamento do CCU para melhores resultados na intervenção terapêutica. Como tal, em Portugal com o intuito de uniformizar critérios da classificação do CCU, utiliza-se a Classificação de Estadiamento do CCU adotada pela Federação Internacional de Ginecologia Oncológica (FIGO). [30] Ver ANEXO 1 e 2. Assim conforme o estadiamento da doença recorre-se aos tratamentos apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Estadiamento de CCU e respetivos tratamentos. Adaptada de [24].

Estadio	Tratamento
Estadio I A	Conização
Estadio I B1 e II A $\leq$ 4 cm	Histerectomia radical Linfadenectomia pélvica Exérese de gânglios
Estadio I B2 e II A > 4 cm	Histerectomia radical Linfadenectomia pélvica
Estadio II B, III e IV A	Quimioradioterapia Exérese de gânglios volumosos Tratamento paliativo personalizado
Estadio IV B	Quimioradioterapia Braquiterapia vaginal Quimioradioterapia pélvica e lomboaórtica

### 3.1.5. Evolução temporal do Cancro do Colo do Útero

#### 3.1.5.1. Incidência

Em 2007, o cancro do colo do útero era o segundo cancro mais frequente do sexo feminino representando 10% de todos os cancros da mulher. [17]

Segundo a World Health Organization em 2008, o planeta Terra tem 2,337 milhões de mulheres com 15 ou mais anos que estão em risco de vir a desenvolver Cancro do Colo do Útero - CCU. [11]

O CCU em 2010 foi registado como o terceiro cancro mais frequente no sexo feminino em todo o mundo e o segundo cancro mais frequente nas mulheres com idade entre os 15 e os 44 anos. [11]

Comparativamente ao ano de 2017 em que uma população de 2,784 milhões de mulheres em idade de risco, mas espera-se observar uma ligeira diminuição do diagnóstico. Estimativas indicam que todos os anos sejam diagnosticadas 527,624 mulheres com CCU e 265,672 mulheres morram com a doença. Cerca de 84,25% dos casos de CCU são registados em Países em Desenvolvimento. Atualmente, o CCU é o quarto cancro mais comum na mulher em todo o mundo, e o segundo mais frequente em mulheres com idade entre 15 e 44 anos. Apresenta uma taxa de incidência de 15,7% em Países em Desenvolvimento contra os 9,9% dos Países mais desenvolvidos. [31]

Em Portugal, no ano de 2007 obteve-se uma taxa de incidência de 12,8% [32] e um valor inferior quando comparado ao relatório de estatística da DGS do ano de 2009 com a taxa de incidência de 15,5% [33] e, segundo o relatório da Direção Geral de Saúde “Portugal, Doenças Oncológicas em números 2015” é superior comparado com a taxa de incidência do CCU em 2010 foi de 13,5%. [34]

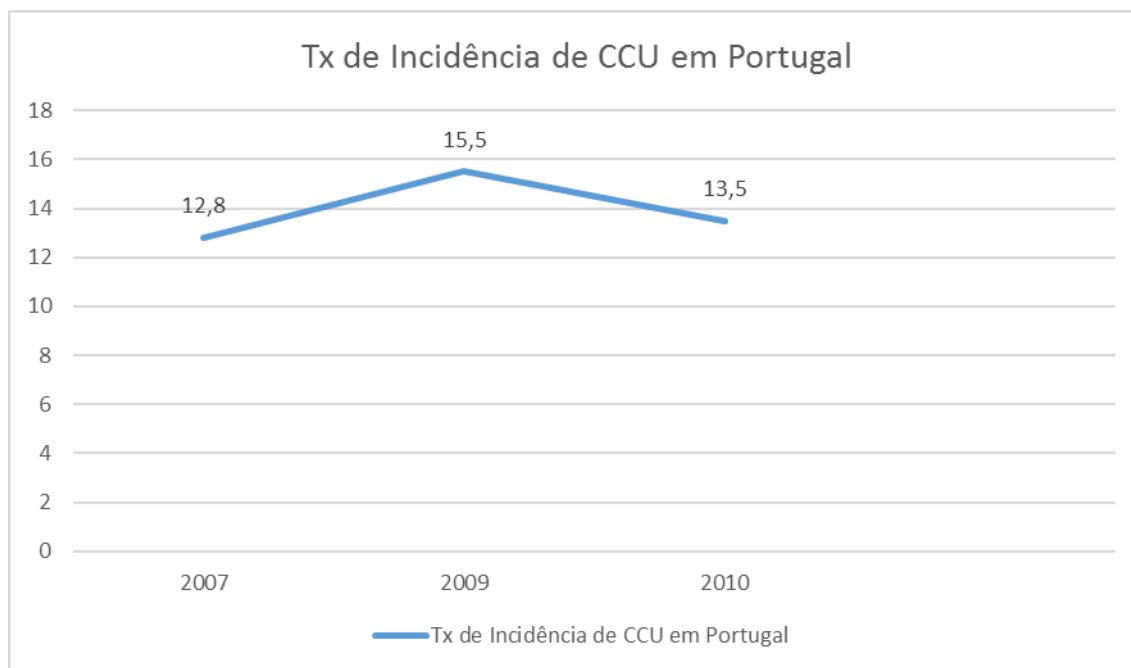


Figura 1: Evolução da taxa de Incidência de CCU em Portugal de 2007-2010. Dados obtidos de [32-34].

Com o estudo da evolução da produção hospitalar entre 2007 e 2014, observamos que a produção hospitalar em Portugal se tem mantido constante ao longo dos últimos anos facto também confirmado pelas taxas de incidência de um passado recente.

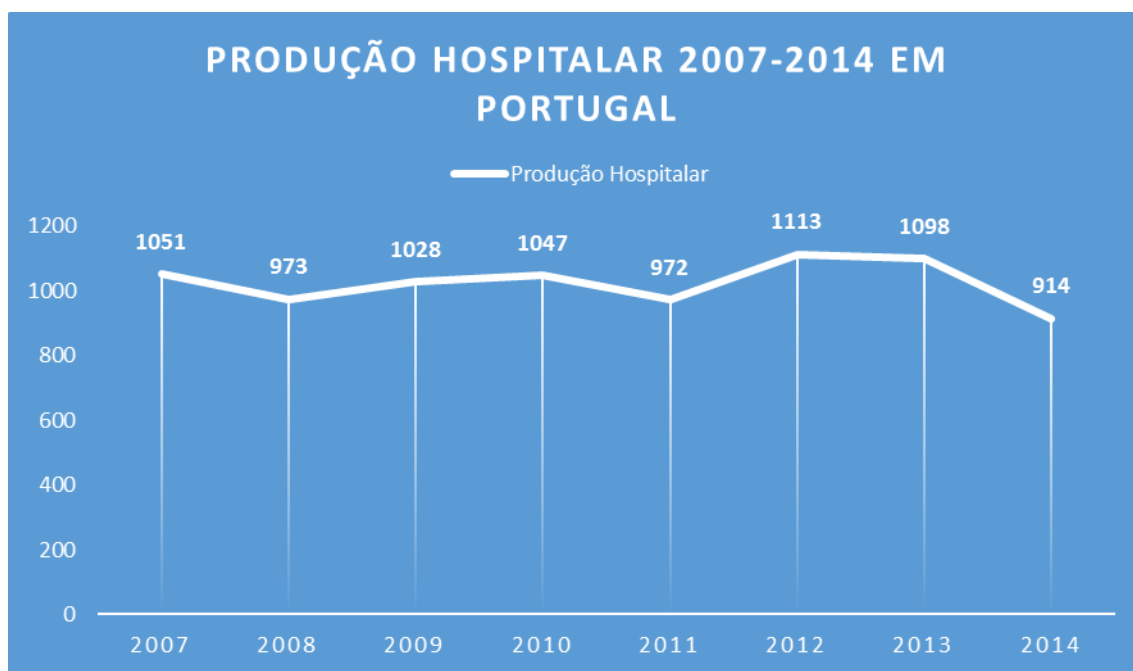


Figura 2: Evolução da produção hospitalar relativa a CCU, em Portugal entre 2007 e 2014. Dados obtidos de [32-34].

Está provado que existe uma distribuição bimodal da prevalência, com primeiro pico na faixa etária dos 35 aos 49 anos e um segundo dos 60 aos 64 anos, sendo que 85% dos cancros cervicais invasivos surgem depois dos 45 anos. [24,35,36]

### 3.1.5.2. Taxas de Mortalidade

Estimativas indicam que no ano de 2008, 529,409 mulheres foram diagnosticadas com CCU e 274,883 morrem dessa mesma doença, ao que corresponde a uma taxa de mortalidade de 51,92%. Sendo que 87,94% dessas mortes tiveram lugar em países menos desenvolvidos. Como seria de esperar, os países menos desenvolvidos obtiveram uma taxa de mortalidade de 53,37% um valor algo superior à taxa de mortalidade de 51,92% no Mundo e mais ainda comparando com os 43,34% dos países desenvolvidos. [11]

Em 2012, foi estimado que existem 2784 milhões de mulheres em risco sendo que, foram registadas 265,672 mortes por CCU em 527,624 diagnósticos. Como seria de esperar, os países menos desenvolvidos obtiveram uma taxa de mortalidade de 51,88% um valor algo superior à taxa de mortalidade de 50,54% no Mundo e mais ainda comparando com os 42,78% dos países desenvolvidos. [31]

Pela observação do gráfico podemos observar que, em Portugal, nos últimos anos a variação da taxa de mortalidade por CCU é mínima, com um valor de 4,2% em 2007 atingiu-se em 2014 um valor de 3,8%, uma redução da taxa de mortalidade muito pouco significativa. O pico da mortalidade neste período terá ocorrido em 2009 com um valor de 4,9%.

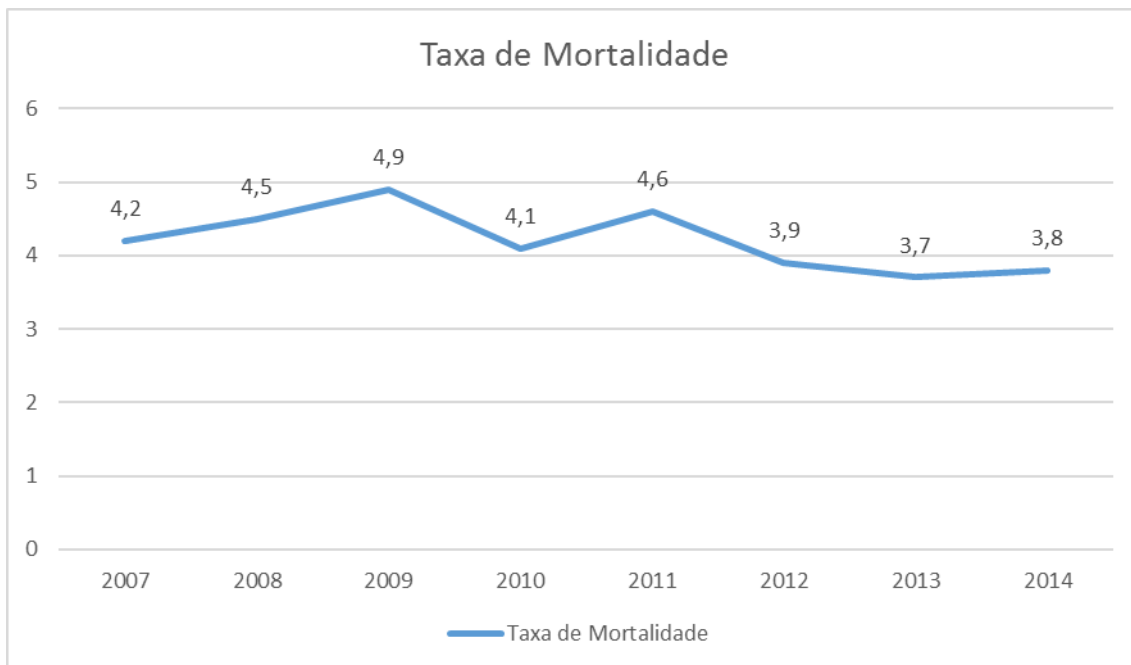


Figura 3: Evolução da taxa de mortalidade de CCU, em Portugal entre 2007 e 2014. Dados obtidos de [32-34].

Segundo a DGS em “Doenças Oncológicas em Números - 2015” no ano de 2014 morreram, em Portugal Continental, 202 mulheres por CCU, das quais 95 tinham uma idade inferior a 65 anos, ou seja, 47,5%.

Com a observação do gráfico podemos retirar que na generalidade de Portugal, esta taxa de mortalidade em mulheres com menos de 65 anos, tem valores muito semelhantes e que em 2009 houve um ligeiro aumento desta taxa. Existiu uma maior taxa de mortalidade em mulheres com menos de 65 anos na região do Algarve e de Lisboa e Vale do Tejo que em 2014 mantêm os seus valores semelhantes aos de 2009. A região do Algarve tem-se mantido destacada das restantes regiões pois tem mantido o valor desta taxa de mortalidade constante em 4%, um valor ligeiramente superior aos de outras regiões.

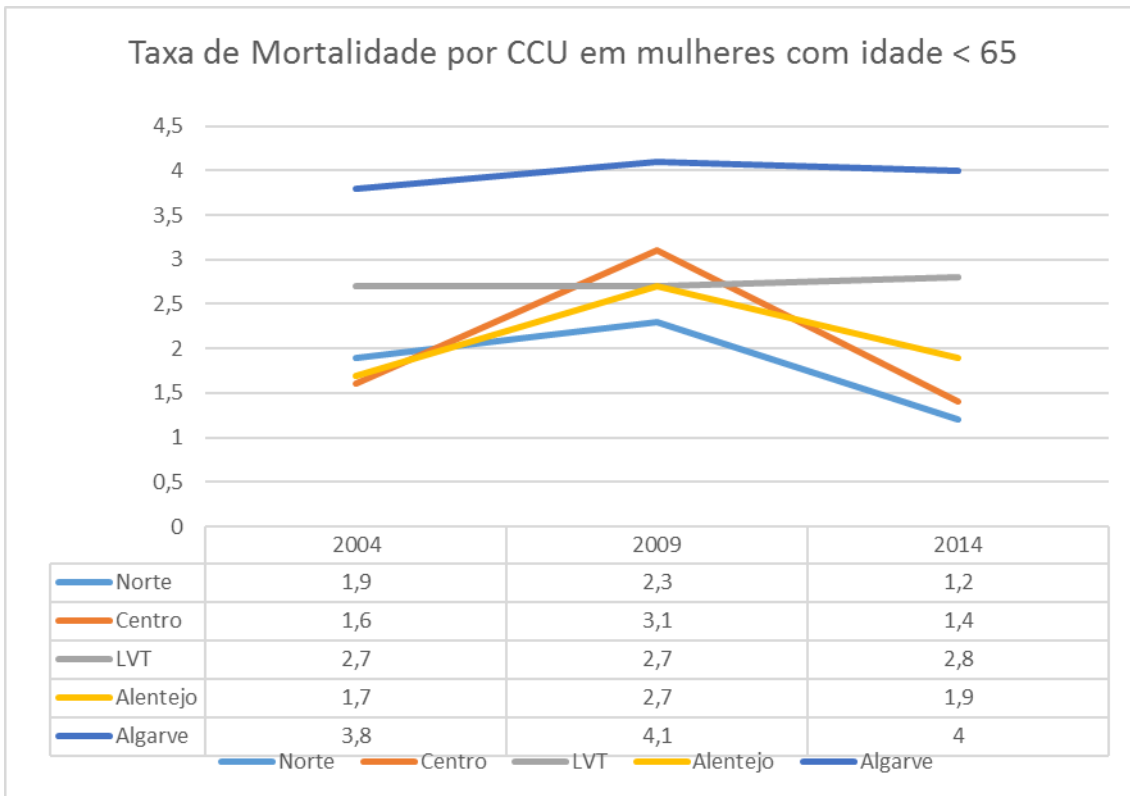


Figura 4: Comparação da evolução da taxa de mortalidade relativa a CCU em mulheres com idade inferior a 65 anos, por ARS, de 2004 a 2014. Dados obtidos de [32-34].

## **3.2. Prevenção do Cancro do Colo do Útero**

O curso da história não pára e, a solução de uns problemas faz emergir outros. Se olharmos para há cerca de 70 anos atrás, o cancro do colo do útero era o tipo de cancro feminino com maior taxa de mortalidade, em todo o Mundo. Foi a técnica citológica descrita por Papanicolaou que permitiu, inicialmente o seu diagnóstico mais precoce, e mais tarde a implementação dos atuais programas de rastreio organizado, de base populacional. A partir de 1980, começaram-se a implementar a maioria dos atuais programas de rastreio organizado, especialmente na Europa, baseados na técnica citológica de Papanicolaou. Em Portugal, o atual programa de rastreio teve início em 1990.

Por outro lado, ocorreu o desenvolvimento de uma vacina protetora contra vários sub-tipos de HPV e, em Portugal a sua introdução no âmbito do Plano Nacional de Vacinação (PNV), teve início em 2008 com o uso a vacina quadrivalente com o objetivo de erradicar a infeção do HPV (4vHPV) em adolescentes e mulheres jovens, tendo sido recentemente atualizada, em janeiro de 2017, para uma versão que cobre 9 sub-tipos de vírus.

### **3.2.1. Influência da introdução do rastreio**

De todos os tumores malignos, o cancro do colo do útero é aquele que pode ser controlado com maior efetividade. Com a introdução do programa organizado de rastreio citológico, de base populacional e intervalos de 3 a 5 anos, garantindo uma qualidade ótima em todos os passos e procedimentos do programa, foi possível. [37]

O rastreio do CCU baseia-se no uso de um teste que seja de fácil realização por um profissional médico, com um custo aceitável, que cause o mínimo desconforto à mulher e que tenha elevada Sensibilidades e Especificidade para lesões intra-epiteliais progressivas. Apenas elevada sensibilidade não é suficiente pois, como já sabemos, muitas das lesões sofrem regressão espontânea, conduzindo a um número considerável de mulheres a tratamentos desnecessários, marcando a importância de uma alta Especificidade num teste de rastreio. O exame de rastreio deve ter um potencial máximo na redução de morbilidade e mortalidade por CCU. Com a introdução do teste de Papanicolaou, a incidência e mortalidade declinaram significativamente.

Os resultados dos programas de rastreio dependem em grande parte da magnitude do problema na população, da sensibilidade e especificidade do método de rastreio e da adesão ao rastreio, apenas conseguida com programas organizados. Existe um amplo consenso sobre a efetividade dos programas de rastreio do cancro do colo do útero baseada em estudos observacionais. Nos países Nórdicos houve uma redução da incidência e mortalidade por carcinoma invasivo do colo do útero após a implementação de programas de rastreio. O programa de rastreio do CCU do SNS do Reino Unido que se empenhou em aumentar as taxas de cobertura e a sua qualidade resultou numa diminuição da mortalidade, sobretudo das mulheres mais idosas. Estudos efetuados no

Canadá e nos Estados Unidos da América relatam mudanças de incidência e mortalidade do cancro do colo do útero com a intensificação dos programas de rastreio. [37]

Com a citologia de meio líquido, é ainda possível utilizar a amostra residual para testes complementares, nomeadamente a tipificação do HPV, sem envolver novas colheitas. [39-41]

A efetividade da deteção do HPV como segundo teste é reconhecido e os estudos apontam a sua utilização para identificar falsos positivos dos testes citológicos realizados previamente, ou para decidir continuar ou interromper os rastreios em mulheres com antecedentes de citologias negativas. [38,42]

O prognóstico destes casos de CCU detetados por rastreio é melhor do que os detetados clinicamente, visto que são encontrados mais e encaminhados para tratamento precocemente

No entanto, o rastreio também pode ter como consequência alguns efeitos adversos, como a deteção e encaminhamento de lesões que podem não vir a evoluir mesmo caso não tratadas.

Um dos efeitos adversos do rastreio é o sobre diagnóstico e o tratamento excessivo. [43-45]

Na Finlândia o programa de rastreio de CCU, que começou no ano de 1963, conseguiram atingir uma redução da incidência de CCU em 60% após 10 anos. [46] Já na Noruega 2 anos após a introdução do rastreio a nível nacional em 1995, a incidência do CCU diminuiu 22%. [47]

Entre as datas de 1991 e 2000, a incidência do CCU em mulheres com idades compreendidas entre 20 e 69 anos diminuiu 33% no Reino Unido, enquanto a mortalidade diminuiu 36%. [48] Em áreas em que o rastreio organizado tenha sido interrompido, está provado que a incidência do CCU aumenta. [49]

A realização de um co-teste no rastreio em mulheres com 30 ou mais anos, reduz a incidência de CIN2+ e CIN3+ ou de CCU em rastreios subsequentes. [36]

A maior sensibilidade do teste de HPV em relação ao Papanicolau poderá ser importante visto que a implementação do teste de deteção de DNA no programa de rastreio, conduz à deteção de lesões CIN3+ mais precocemente. [50,51]

### **3.2.1.1. Cobertura do Rastreio**

Em 2002 um grupo de peritos considerou que a população feminina abrangida por rastreio em Portugal seria a seguinte: 40% das mulheres teriam efetuado o rastreio de forma oportunista, 8% de forma sistemática e 52% não teriam sido abrangidas (sem rastreio).

Desde 2010 que a taxa de cobertura geográfica do rastreio do CCU em Portugal se mantem nos 42,60%, quando em 2009 tinha um valor de 31,40%. No entanto, a adesão ao rastreio tem revelado algumas variações, tendo manifestado um aumento entre o ano 2009 e 2011, atingindo o seu valor máximo de 72,05% nesse mesmo ano. Até o ano de 2013, a taxa de adesão sofreu uma diminuição para um valor de 62,81%.

### Rastreo Cancro Colo Útero Evolução Nacional das Taxas de Cobertura Geográfica e Adesão 2009 – 2013

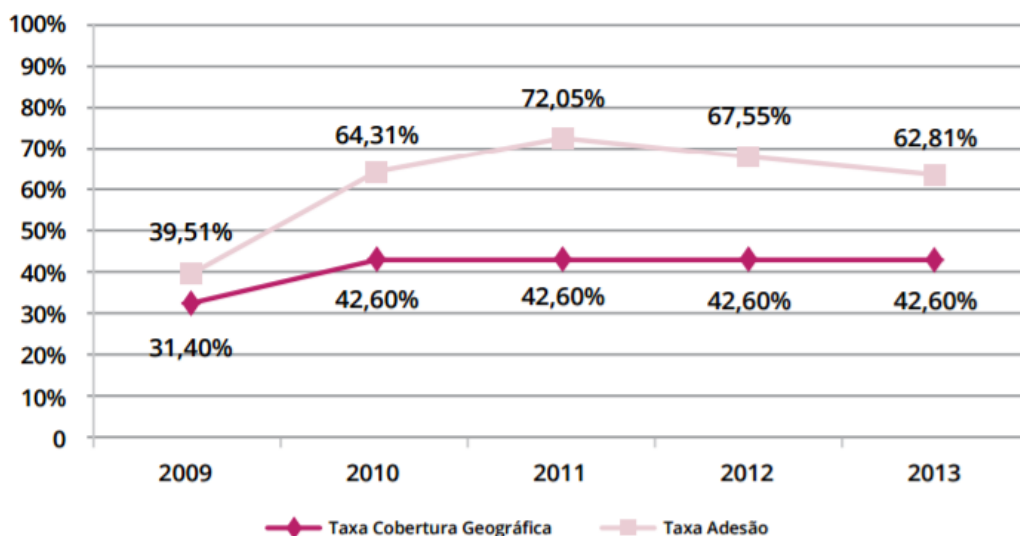


Figura 5: Evolução Nacional das Taxas de Cobertura Geográfica e Adesão 2009-2013. Retirada de [34].

Em 2014 obtivemos os seguintes resultados [34]:

#### ARS Norte

Taxa de adesão - 16.867 m rastreadas / 21.118 m convidadas = 79.89 %

#### ARS Centro

Taxa de adesão - 69.474 m rastreadas / 153.539 m convidadas = 45.24 %

#### ARS Lisboa e Vale do Tejo

Sem informação disponível

#### ARS Alentejo

Taxa de adesão - 14.092 m rastreadas / 21.903 m convidadas = 64.34%

#### ARS Algarve

Taxa de adesão - 1.955 m rastreadas / 3.189 m convidadas = 61.30%

#### Portugal Continental

Taxa de adesão - 102.388 m rastreadas / 199.749 m convidadas = 51.25%

### 3.2.2. Influência da introdução da vacinação

A introdução da vacinação contra o HPV nos Estados Unidos da América começou em mulheres no ano de 2006 e nos homens no ano 2011. Até o ano de 2014 foram usadas as vacinas quadravalentes que abrangem os subtipos HPV-6,-11,-16 e -18 (4vHPV). [52]

A prevalência de DNA HPV foi analisada em amostras de mulheres com idades compreendidas entre os 14 e 34 anos no estudo da “National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention” durante a época da pré-vacina e também durante os anos subsequentes (2009-2012) à implementação da vacinação. Dentro destes períodos ocorreu uma diminuição de

64% e de 34% da prevalência dos subtipos de HPV que a vacina quadra-valente abrange em mulheres vacinadas com idades entre 14-19 e 20-24 anos, respetivamente. [53]

No grupo das mulheres vacinadas com idade entre 14 e 19 anos foram observadas diminuições significativas na prevalência dos subtipos abrangidos pela vacina 4vHPV de 11,5% para 4,3%, e de 7,1% para 2,8% entre os períodos de pré-vacinação e pós-vacinação, respetivamente. Enquanto no grupo de mulheres com idade compreendida entre 20 e 24 anos, ocorreu diminuição da prevalência dos subtipos 4vHPV de 18,5% para 12,1% e a prevalência dos HPV-16 e -18 de 15,2% para 10,5%, entre os mesmos períodos.

A prevalência dos subtipos 4vHPV em mulheres vacinadas é consideravelmente inferior (2,1%) quando comparada com a de mulheres não-vacinadas (19,9%), correspondendo a uma efetividade de 89%. [54] Estudos semelhantes em Inglaterra [55], Escócia [56] e Austrália [57] obtiveram resultados idênticos.

Em Portugal, a 4vHPV foi introduzida no PNV no ano de 2009, e foi atualmente introduzida em janeiro de 2017 no Plano Nacional de Vacinação a vacina contra o HPV de 9 genótipos (HPV9) que, além de prevenir os sub-tipos da 4vHPV, também tem papel protetor contra os genótipos HPV-31, -33, -45, -54 e -58. A toma é feita em duas doses, sendo a primeira toma idealmente aos 10 anos de idade e a segunda 6 meses depois. Caso a vacinação seja iniciada após os 15 anos de idade deverá ser realizada em esquema de três doses com a segunda a ser administrada ao segundo mês e a terceira aos 6 meses.

Os diversos estudos e ensaios clínicos realizados no decurso nas investigações das vacinas anti-HPV apontam para que o momento ideal de administração das mesmas e, por serem profiláticas, deverá ocorrer antes do início da atividade sexual. [58]

## Capítulo 4. Discussão

Os benefícios do rastreio do CCU são o diagnóstico e intervenção precoces com melhoria de prognóstico, a possibilidade de tratamentos menos radicais e mais económicos e uma maior tranquilização das pessoas quando os resultados são negativos. São possíveis desvantagens, um eventual aumento da prevalência de doença sem alteração de prognóstico, um eventual excesso de tratamentos de lesões sem gravidade, um possível aumento de custos com a procura de casos e com tratamentos subsequentes eventualmente desnecessários. As raras, mas possíveis complicações do teste de rastreio, a falsa sensação de tranquilidade nos casos falsos negativos e angústia injustificada nos falsos positivos e um natural aumento de ansiedade, nas mulheres rastreadas, entre a realização do teste e a comunicação do resultado.

Com a introdução do rastreio com a citologia como teste convencional, conseguiu-se uma queda na incidência e mortalidade do cancro do colo entre 70 a 80%. [37] O seu método torna o processo mais homogéneo, diminuindo a variabilidade inter-observador. Uma outra vantagem será a possibilidade de realizar testes complementares como a pesquisa de HPV, Clamídia ou Neisseria. A citologia é o único método de rastreio recomendado em mulheres com menos de 30 anos. [59]

Nos últimos anos, tem-se assistido a uma procura de novos métodos de diagnóstico que permitam diferenciar entre as mulheres com lesões que irão progredir para CCU e aquelas em que as suas lesões entrem num processo de regressão.

Recentemente em 2014, a “US Food and Drug Administration (FDA)” aprovou um dos testes de deteção de ADN do HPV como rastreio primário de cancro cervical usado sem a realização da citologia. [60]

O diagnóstico da infeção por HPV passa pela deteção de material genético viral em amostras de células do colo do útero. A maioria dos testes comerciais para a deteção e tipificação dos HPV envolvem o reconhecimento de uma região do gene L1. [61]

O facto de a infeção por HPV ter uma elevada prevalência, faz com que estes testes apresentem um baixo valor preditivo positivo [62-64] tendo muita dificuldade em conseguir distinguir entre infeções transitórias e infeções persistentes. [65]

A constante evolução do conhecimento dos mecanismos envolvidos na integração dos HPV de alto risco na célula hospedeira, poderá vir a fornecer um marcador de risco de progressão específico para os HPV de alto risco. A deteção do DNA do vírus serve também como um possível método de monitorização de uma recorrência e para comprovar a total erradicação do vírus após o tratamento.

Mais recentemente, tem sido falada a determinação da carga viral de HPV como um novo biomarcador para diagnóstico precoce e prognóstico de Cancro do Colo do Útero, revelando utilidade para quantificar a probabilidade de regressão de lesões ou resolução da infeção em citologias anormais. Já vários estudos conseguiram demonstrar esta relação como uma correlação positiva entre a carga viral dos HPV de alto risco e o tipo de lesão observada,

conferindo à quantificação da carga viral um valor preditivo em relação à probabilidade de regressão ou progressão das lesões. [61, 66-74]

Em 2006, foi realizado um estudo de quantificação da carga viral do HPV 16, 18, 31 e 33 usando a técnica de PCR em tempo real em que, através do estudo comparativo de mulheres com citologia normal e mulheres com lesões CIN3, para o qual conseguiram definir um valor de cut-off da carga viral, em que todas as mulheres com lesões CIN3 teriam valores de carga viral superiores aos valores de cerca de um terço das mulheres com citologia normal. Assim, mulheres com valores de carga viral elevados poderiam ser encaminhadas para um seguimento e tratamento mais rigoroso e, por outro lado, um terço das mulheres com exame citológico normal e teste de HPV positivo, poderão ser excluídas de tratamentos mais agressivos. Neste contexto, parece mais provável que a carga viral permita discriminar infecções com tipos de HPV de alto risco com menor risco clínico, com base sustentada pela baixa carga viral, do que identificar casos de lesões precursoras com elevado risco de progressão com base em valores elevados de carga viral. [75]

Diversos estudos têm sido conduzidos com intuito de estudar a performance diagnóstica de uma nova abordagem de citologia de tipo duplo p16 / Ki-67 que combina a detecção simultânea de p16 e Ki-67 na mesma célula como característica da desregulação do ciclo celular. [76-81] A citologia de tipo duplo p16 / Ki-67 revelou uma sensibilidade semelhante e uma especificidade superior do que o teste de HPV na detecção de ASC-US e/ou LSIL, em mulheres com Papanicolaou negativo e teste de HPV positivo. [76,77]

Este teste teve uma maior sensibilidade do que o Papanicolaou na detecção de CIN2+ em 18% em mulheres de todas as idades, com uma especificidade de 95,2%. Tal como em comparação como o teste de detecção de HPV, obteve resultados com mais de 90% de sensibilidade em mulheres com 30 ou mais anos de idade, valor semelhante ao do teste de HPV. No entanto, a especificidade conseguida com este teste foi reveladora conseguindo diminuir o número de falsos positivos em 50%. [82]

Também o estudo da metilação do DNA tem sido revelador. A metilação do DNA afeta a conformação dos nucleossomas regulando a expressão genética a nível da cromatina e, a sua desregulação é frequentemente observada em todas as fases da carcinogénese, embora seja considerado um processo intracelular normal. Assim, no estudo do CCU, a desregulação da metilação do DNA ocorre também no início da transformação celular, os genes que se encontram metilados na lesão, podem ser utilizados como biomarcadores para o diagnóstico precoce da doença. [83,84]

Na realidade atual de Portugal, é necessário manter um plano de Rastreio Organizado para o CCU e ferramentas físicas e humanas para a organização e manutenção do mesmo. Como tal, é necessária a constante atualização dos meios diagnósticos, dos intervalos do rastreio, como da conduta a adotar após diagnóstico, não descurando os custos e morbidades do programa para o paciente. Sem o fator qualidade, um programa de rastreio pode trazer custos para a saúde da população.

A introdução da 4vHPV verificou-se eficaz na diminuição da prevalência dos sub-tipos do vírus HPV cobertos pela mesma. É uma vacina recombinante não infecciosa produzida em leveduras, contendo partículas semelhantes ao vírus, composta por proteínas L1 do HPV. A vacina contém partículas derivadas do HPV tipos 6, 11, 16 e 18, sendo eficaz na prevenção de infeções persistentes pelos 4 tipos de HPV e no desenvolvimento de lesões genitais pré-malignas ligadas ao HPV. Contudo, mostra-se menos eficaz quando a infeção pelo HPV já está estabelecida. [85]

Em Portugal, foi introduzida no ano de 2009 no PNV e, no presente ano, foi substituída por uma nova versão, a 9vHPV. Assim, espera-se que as prevalências da infeção por HPV diminuam e, conseqüentemente a incidência de CCU, visto que ela passa a cobrir novos sub-tipos de HPV com alto risco de progressão, que até agora eram considerados como secundários em Portugal.

## Capítulo 5. Conclusões

Depois de verificarmos que o CCU tem revelado taxas de incidência e de mortalidade muito baixas ao longo dos últimos anos, podemos retirar que os objetivos do plano de rastreio do CCU estão desatualizados e, como tal, será necessário alterar os mesmos para que o rastreio possa melhor servir a saúde da população portuguesa.

Com a introdução do rastreio baseado no Papanicolau, atingimos taxas de incidência em Portugal muito reduzidas, que se têm mantido relativamente constantes e, quanto mais baixa a incidência do CCU, maior será a necessidade da utilização de um método de rastreio que privilegie a sensibilidade sobre a especificidade e, que permita, uma deteção precoce da grande maioria das lesões pré-malignas. Isto revela que, um aperfeiçoamento das técnicas de deteção de HPV que permitam quantificar o risco de progressão das lesões seria o ideal, visto que está provado que muitas destas lesões iniciais não irão evoluir para CCU, podendo mesmo regredir, evitando muitas rondas de rastreio e tratamentos desnecessários, que já sabemos serem danosas para o doente e para o programa de rastreio por custos desnecessários. Neste contexto, a citologia de tipo duplo p16 / Ki-67 e a quantificação da carga viral, tem revelado resultados promissores na avaliação deste risco de progressão para CCU.

Cada vez mais importante será a deteção de lesões minor visto que a sua probabilidade de evolução é maior, devido à baixa taxa de incidência.

Por outro lado, temos uma fraca adesão ao rastreio em Portugal, que no ano de 2014 foi cerca de 51% em Portugal Continental, o que levanta alguma preocupação visto que com a diminuição da taxa de incidência, é fundamental, rastrear o maior número de mulheres em risco. Outro aspeto que prende a atenção é o valor de adesão ao rastreio na ARS do Centro que não passou de 45,24%, como tal, é necessário fazer esforços adicionais para que as mulheres participem e cumpram o rastreio e, acima de tudo, incentivar os profissionais de saúde a promoverem o mesmo e a garantir qualidade no processo.

Existe também um estudo que refere que é mais vantajoso melhorar as taxas de adesão ao rastreio do que alargar as idades da população-alvo ou aumentar a frequência das citologias. [38] Outro importante fator é que em Portugal Continental no ano de 2014 morreram 202 mulheres por CCU, das quais 95 tinham uma idade inferior a 65 anos, ou seja, 47,5%. Facto mais marcado a nível da ARS do Algarve, que atingiu taxas de mortalidade de 4% em mulheres com idade inferior a 65 anos.

Há que desincentivar o rastreio oportunista e oferecer ao país um programa de rastreio do cancro do colo do útero de qualidade, organizado, centralizado, nacional e baseado no teste de HPV.

A introdução da 4VHPV revelou-se importante na diminuição da prevalência de infeções pelos sub-tipos de HPV cobertos, conseguiu uma diminuição de 64% e de 34% da prevalência dos subtipos de HPV que a vacina quadra-valente abrange em mulheres vacinadas com idades entre 14-19 e 20-24 anos, respetivamente. A prevalência dos subtipos 4vHPV em mulheres vacinadas é

consideravelmente inferior (2,1%) quando comparada com a de mulheres não-vacinadas (19,9%), correspondendo a uma efetividade de 89% o que ressalva a importância da vacinação profilática na prevenção do CCU.

A descoberta da vacina contra os tipos mais prevalentes de HPV foi um passo importante, apesar de a vacina ser exclusivamente preventiva e com nível de eficácia máxima quando administrada antes do início da vida sexual ativa. Esta reduz o risco de cancro do colo do útero, mas não o elimina, sendo o mais importante manter um rastreio regular.

Atualmente foi adotada a vacina 9vHPV com intuito de cobrir um maior número de sub-tipos de HPV de alto risco para que se consiga diminuir ainda mais a prevalência de infeção por HPV e assim, a taxa de incidência de CCU. A vacinação do sexo masculino com 9vHPV também seria uma decisão importante pois são um importante foco de transmissão da doença.

## Capítulo 6. Perspetivas Futuras

O rastreio do Cancro do Colo do Útero permitiu atingir baixas taxas de incidência desta patologia. Assim retiramos que, a manutenção de um rastreio organizado de qualidade é fundamental para a manutenção das mesmas visto que permite reduzir a mortalidade por CCU. Será utópico pensar que os métodos de rastreio vão eliminar o CCU, pelo que, irá existir sempre a necessidade de um método de rastreio. Uma questão que se coloca é que tipo de rastreio se deve implementar no futuro?

Em Portugal, nos próximos 10 a 15 anos, mais de 80% das mulheres em idade de risco de CCU estarão vacinadas contra os principais HPV's oncogénicos o que se espera que baixe a taxa de CCU embora não reduza as alterações citológicas que passarão a ser devidas à infeção por vírus de baixo risco sem significado oncológico. Nessa altura, a citologia de Papanicolaou vai ser inadequada para o rastreio visto que vai aumentar muito a morbilidade sem benefício na redução da taxa de CCU.

A preocupação será de encontrar uma lesão pré-maligna durante a primeira passagem do rastreio e minorar o problema da abstenção alargando o espaço entre os rastreios. Nesse sentido afigura-se que os métodos moleculares pela sua elevada sensibilidade, pela sua reprodutibilidade e preço cada vez mais acessível, estejam em primeira linha como candidatos a método de rastreio. Nos Países Desenvolvidos, existem menos cancros antes dos 30 anos, não se justificará iniciar o rastreio antes dessa idade e, pela mesma razão, não deverá ser realizado após os 60 anos.

Dado a inibição de algumas mulheres em se deslocarem à consulta para a realização do rastreio, a possibilidade de auto-colheita poderá ser uma vantagem.

# Capítulo 7. Referências Bibliográficas

- 1 Torre, L., Siegel, R., Ward, E. and Jemal, A. (2015). Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 25(1), pp.16-27.
- 2 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet].
- 3 DGS, Portugal - Doenças Oncológicas em números - 2015 ISSN: 2183-0681.
- 4 Human Papillomavirus-Associated Cancers – United States, 2008-2012. Laura J. Viens, MD1; S. Jane Henley, MSPH1; Meg Watson, MPH1; Lauri E. Markowitz, MD2; Cheryll C. Thomas, MSPH1; Trevor D. Thompson1; Hilda Razzaghi, PhD1; Mona Saraiya, MD
- 5 ECCA- The European Cervical Cancer Association - Disponível em <http://www.eca.info.pt>
- 6 Baseman, J, G. e Koutsky, L. A. (2005). The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*. 325, pp516-524.
- 7 Murria, P., Rosenthal, K. e Pfaller, M (2006). *Microbiologia Médica*. 5ª Edição. Rio de Janeiro. Mosby Ed.
- 8 Schiffman, M. e Castle, P. E., Jeronimo, J. Rodriguez, A. C. e Wacholder, S. (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 370, pp. 890-907.
- 9 Manual de procedimentos do rastreio do cancro do colo do útero, da Administração de Saúde do Norte - março de 2009
- 10 Ostor A.G. (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 12: 186-192.
- 11 Human Papillomavirus and Related Cancers Summary Report Update. June 22, 2010. WHO
- 12 Pinto, L., & Passos, F. (2010). *Infecçologia da gravidez*. Em L. Graça, *Medicina Materno Fetal* (4ª Edição ed., pp. 487-505). Lisboa: Lidel.
- 13 Programa Nacional de Saude Reprodutiva - Papiloma Vírus Humano. DGS
- 14 Leite, I., Lisboa, C., & Azevedo, F. (2011). Vírus do papiloma humano e vacinação. *Revista da SPDV*, 69(3), pp. 395- 402.
- 15 Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19
- 16 CDC - Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Chapter 9 - Human Papillomavirus (HPV). *The Pink Book: Chapters - Epidemiology and Prevention of vaccine - Preventable Diseases*. 11 Edition, pp1-2.
- 17 Panobianco, M. S., Lima, A. D., Oliveira, I. S., & Gozzo, T. O. (Jan - Mar de 2013). O conhecimento sobre o hpv entre adolescentes estudantes de graduação em enfermagem. *Texto Contexto enferm*, 22(1), pp. 201-207
- 18 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.

19 Castellsagué, X. (2008). Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. Gynecologic Oncology, 110(3), pp. S4- S7

20 Nadal, L. R., & Nadal, S. R. (janeiro- março de 2008). Indicações da Vacina Contra o Papilomavirus Humano. Rev bras Coloproct, 28(1), pp. 124-126.

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

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

23 Mwaka, A., Okello, E., Wabinga, H. and Walter, F. (2015). Symptomatic presentation with cervical cancer in Uganda: a qualitative study assessing the pathways to diagnosis in a low-income country. BMC Women's Health, 15(1).

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

25 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.

26 Anttila A; Ronco G; Lynge e et al: epidemiologic guidelines for quality assurance in cervical cancer screening in: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening.

27 Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. (eds.). Luxemburg: office for official publications of the european communities 2008; pp 11-52

28 Arbyn M; Diller J; schenk U et al. Chapter 3: Methods for screening and diagnosis in: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening.

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

30 Pecorelli, S. (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 105(2), pp.103-104.

31 World: Human Papillomavirus and Related Diseases, Summary Report 2017

32 Portugal - Doenças Oncológicas em números - 2013. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. DGS

33 Portugal - Doenças Oncológicas em números - 2014. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. DGS

34 Portugal - Doenças Oncológicas em números - 2015. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. DGS

35 IPOP - Instituto Português de Oncologia do Porto, Informação ao utente > HPV. <http://www.ipoport. min-saude.pt/infoutente/hpv.htm>.

- 36 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 papanicolau tests to screen cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 357(16),pp. 1589-1597
- 37 Arbyn M et al. "European guidelines for quality assurance in cervical câncer screening, Second Edition". International Agency for Research on Cancer, 2008.
- 38 Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Cribado de câncer de cérvix. Métodos convencionales y nuevos métodos. Revisión de la evidencia para su posible implantación en Galicia. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias, avalia-t; 2002. Informes de evaluación: INF2002/01
- 39 Direcção-Geral da Saúde - Comissão Técnica de Vacinação, Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV), Maio de 2008;
- 40 Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E and Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2004, 8(20). ;
- 41 Jhala D, Eltoun I. Barriers to adoption of recent technology in cervical screening. *CytoJournal* 2007, 4:16 doi:10.1186/1742-6413-4-16.
- 42 Martin-Moreno JM, Soerjomataram I, Magnusson G. Cancer causes and prevention: A condensed appraisal in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2008;44:1390-403
- 43 Breast Cancer Screening. IARC handbooks of cancer prevention, vol. 7. Lyon: IARC Press; 2002.
- 44 Cervix Cancer Screening. IARC handbooks of cancer prevention, vol. 10. Lyon: IARC Press; 2005.
- 45 Hugosson J, Aus G, Becker C, et al. Would prostate cancer detected by screening with prostate specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed. *BJU Int* 2000;85:1978-84
- 46 Nieminen P, Kallio M, Hakama M. The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1995;85:1017-21
- 47 Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002;9:86-91
- 48 Canfell K, Sitas F, Beral V. Cervical cancer in Australia and the United Kingdom: comparison of screening policy and uptake, and cancer incidence and mortality. *Med J Aust* 2006;185:482-6
- 49 Lynge E, Clausen LB, Guignard R, Poll P. What happens when organization of cervical cancer screening is delayed or stopped? *J Med Screen* 2006;13:41-6
- 50 Bulkmbuans NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer. *Lancet* 2007;370:1764-72.
- 51 Mayrand MH, Duarte-Franco N, Rodrigues I, et al. Human papilloma DNA versus Papanicolau screening test for cervical cancer. *New Engl J Med* 2007;357:1579-88.

- 52 Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2014;63(RR-05):1-30pmid:2516716
- 53 Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics* 2016; 137: 1-9.
- 54 Markowitz, L., Liu, G., Hariri, S., Steinau, M., Dunne, E. and Unger, E. (2016). Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *PEDIATRICS*, 137(3), pp.e20151968-e20151968.
- 55 Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine.* 2013;32(1):26-32pmid:24211166)
- 56 Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer.*2014;110(11):2804-2811pmid:24736582)
- 57 Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):958-966pmid:25107680)
- 58 Cyrus-David, M. S., Wang, W. e Siddiui, G. (2010). The accuracy od the HPV - associated diseases risk assessment inventory for detecting cervical dysplasias in medically underserved women in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 25(15),pp. 1560-1577
- 59 Cuzick J, Arbyn M, Sankaranayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH et al. Overview of human papillomavirusbased and novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008, 26 Suppl 10: K29-K41
- 60 Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015;136:178-182
- 61 Keegan, H., Mc Inerney, J., et al. (2009). Comparison of HPV detection technologies: Hybrid capture 2, PreTect HPV-Proofer and analysis of HPV DNA viral load in HPV16, HPV18 and HPV33 E6/E7 mRNA positive specimens. *J Virol Methods* 155(1): 61-6
- 62 Ho, G.Y., Bierman,R., et al. (1998). Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338: 423-8.
- 63 Molden, T. and Graus, I. (2005). Comparison of human papillomavirus messenger RNA and DNA detection: a cross-sectional study of 4,136 women >30 years of age with a 2-year follow-up of highgrade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(2).
- 64 Molden, T., Kraus, I., et al. (2007). PreTect HPV-Proofer: real-time detection and typing of E6/E7 mRNA from carcinogenic human papillomaviruses. *J Virol Methods* 142(1-2): 204-12)
- 65 Cattani, P., Siddu, A., et al. (2009).RNA (E6 and E7) assays versus DNA (E6 and E7) assays for risk evaluation for women infected with human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 47(7): 2136-41.

- 66 Josefsson, A. M., Magnusson, P. K. (2000). Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 355(9222): 2189-2193
- 67 Ylitalo, N., Sorensen, P., et al. (2000). Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 355(9222): 2194-8
- 68 Peitsaro, P., Johansson, B., et al. (2002). Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. *J Clin Microbiol* 40(3): 886-9
- 69 Moberg, M., Gustavsson, I., et al. (2005). High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer*. 92(5): 891-4.
- 70 Briolat, J., Dalstein, V., et al. (2007). HPV prevalence, viral load and physical state of HPV-16 in cervical smears of patients with different grades of CIN. *Int J Cancer* 121(10): 2198-204
- 71 Gravitt, P. E., Coutlee, F., et al. (2008). New technologies in cervical cancer screening. *Vaccine* 26 Suppl 10: K42-52
- 72 Saunier, M., Monnier-Benoit, et al. (2008). Analysis of human papillomavirus type 16 (HPV16) DNA load and physical state for identification of HPV16-infected women with high-grade lesions or cervical carcinoma. *Clin Microbiol* 46(11): 3678-85
- 73 Huang, M. Z., Li, H. B., et al. (2009). Analysis of the dose-response relationship between high-risk human papillomavirus viral load and cervical lesions. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 103(8): 779-84.
- 74 Hudelist, G., Manavi, M., et al. (2004). Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol* 92(3): 873-80
- 75 Snijders, P. J. F., Hogewonig, C.J.A., et al. (2006). Determination of viral load thresholds in cervical scrapings to rule out CIN 3 in HPV 16, 18, 31 and 33-positive women with normal cytology. *Int J Cancer* 119: 1102-7.
- 76 Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R. p16/Ki-67 Dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European Equivocal or Mildly Abnormal Pap Cytology Study (EEMAPS). *Cancer Cytopathol*. 2011;119(3):158-166
- 77 Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, et al. Triage Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 dual-stained cytology. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):505-509
- 78 Ravarino A, Nemolato S, Macciocu E, et al. CINtec PLUS immunocytochemistry as a tool for the cytologic diagnosis of glandular lesions of the cervix uteri. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(5):652-656
- 79 Singh M, Mockler D, Akalin A, Burke S, Shroyer A, Shroyer KR. Immunocytochemical colocalization of p16(INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2012;120(1):26-34

- 80 Waldstrøm M, Christensen RK, Ornskov D. Evaluation of p16(INK4a)/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion [published online ahead of print September 17, 2012]. *Cancer Cytopathol.* 2013;121(3):136-145
- 81 Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res.* 2012;18(15):4154-4162
- 82 Ikenberg, H., Bergeron, C., Schmidt, D., Griesser, H., Alameda, F., Angeloni, C., Bogers, J., Dachez, R., Denton, K., Hariri, J., Keller, T., von Knebel Doeberitz, M., Neumann, H., Puig-Tintore, L., Sideri, M., Rehm, S. and Ridder, R. (2013). Screening for Cervical Cancer Precursors With p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology: Results of the PALMS Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 105(20), pp.1550-1557.
- 83 Jones, P., Baylin, S. (2007). The Epigenomics of Cancer. *Cell* 128(4): 683-92.;
- 84 Nephew, K. P. (2009). What will it take to obtain DNA methylation markers for early cervical cancer detection? *Gynecol Oncol* 112(2): 291-2.
- 85 D'Souza G., Dempsey A., The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Preventive Medicine*, 53 (suppl 1), 2011: S5-S11

# 8. Anexos

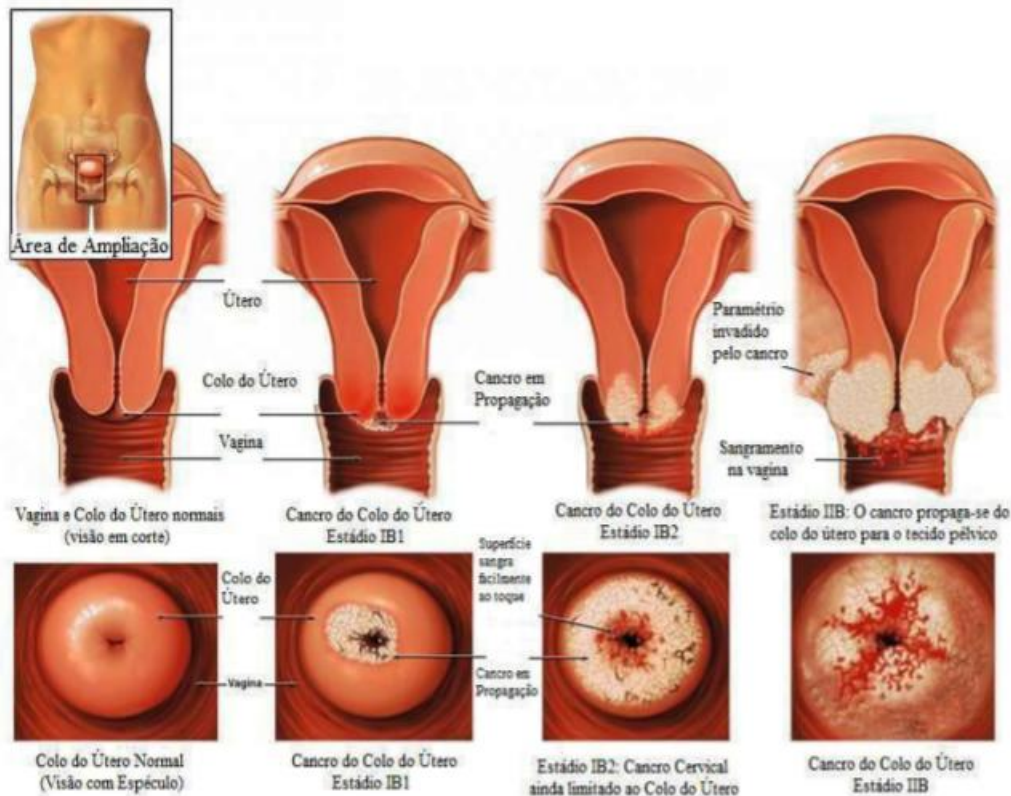
## Anexo I

**Table 1**  
Cancer of the cervix uteri.

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded).
IA	Invasive cancer identified only microscopically. (All gross lesions even with superficial invasion are Stage IB cancers.) Invasion is limited to measured stromal invasion with a maximum depth of 5 mm and no wider than 7 mm.
IA1	Measured invasion of stroma $\leq 3$ mm in depth and $\leq 7$ mm width.
IA2	Measured invasion of stroma $> 3$ mm and $< 5$ mm in depth and $\leq 7$ mm width.
IB	Clinical lesions confined to the cervix, or preclinical lesions greater than stage IA.
IB1	Clinical lesions no greater than 4 cm in size.
IB2	Clinical lesions $> 4$ cm in size.
II	The carcinoma extends beyond the uterus, but has not extended onto the pelvic wall or to the lower third of vagina.
IIA	Involvement of up to the upper 2/3 of the vagina. No obvious parametrial involvement.
IIA1	Clinically visible lesion $\leq 4$ cm
IIA2	Clinically visible lesion $> 4$ cm
IIB	Obvious parametrial involvement but not onto the pelvic sidewall.
III	The carcinoma has extended onto the pelvic sidewall. On rectal examination, there is no cancer free space between the tumor and pelvic sidewall. The tumor involves the lower third of the vagina. All cases of hydronephrosis or non-functioning kidney should be included unless they are known to be due to other causes.
IIIA	Involvement of the lower vagina but no extension onto pelvic sidewall.
IIIB	Extension onto the pelvic sidewall, or hydronephrosis/non-functioning kidney.
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has clinically involved the mucosa of the bladder and/or rectum.
IVA	Spread to adjacent pelvic organs.
IVB	Spread to distant organs.

Anexo I. Imagem retirada de Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium Int J Gynecol Obstet. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. 2009

## Anexo II



Anexo II. Imagem retirada de Cervicalcancer.com