

Revista Brasileira de
**PATOLOGIA DO
TRATO GENITAL INFERIOR**

**ESTRATÉGIAS PARA
ACELERAR A ELIMINAÇÃO DO
CÂNCER DO COLO ÚTERO**

Vacinar **90%** das
meninas menores de 15
contra HPV

Tratar **90%** das
mulheres com lesões
precuroras

Rastrear HPV em **70%**
das mulheres

979

2024

Volume 8 • Número 1



ABPTGIC

Associação Brasileira de
Patologia do Trato Genital
Inferior e Colposcopia

REVISTA BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR

ABPTGIC: UNIÃO E RESPONSABILIDADE

Diretoria da Associação Brasileira
de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia 2024 - 2026



ABPTGIC

Associação Brasileira de
Patologia do Trato Genital
Inferior e Colposcopia

DIRETORIA

Presidente: Márcia Fuzaro Terra Cardial (SP)
Vice-Presidente: Rita Maria Zanini (PR)
Secretária Geral: Adriana Bittencourt Campaner (SP)
Secretária Adjunto: Neila Maria de Góis Speck (SP)
Tesoureiro: Yoshiko Aihara Yoneda (SP)
2º Tesoureira: Sílvia Lima Farias (PA)
Coord. Ética e Valorização Profissional: José Humberto Belmino Chaves (AL)
Coordenadora Científica: Walquiria Quida Salles Pereira Primo (DF)
Editora da Revista: Ana Katherine da Silveira Gonçalves (RN)
Website: Maria Carolina Pessoa Valença (PE)

COMISSÃO DE QUALIFICAÇÃO

Presidente da comissão Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães (RJ)
Etelvino Trindade (DF)
José Eleutério Junior (CE)
Newton Sérgio Carvalho (PR)
Nilma Antas Neves (BA)
Paulo César Giraldo (SP)
Susana Crstina Aidè V. Fialho (RJ)
Comissão de Temas Livres: Yara Lucia Mendes Furtado de Melo (RJ)

Conselho Fiscal Efetivos:

Márcia Farina Kamilos (SP)
Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)
Maria Inês de Miranda Lima (MG)

Conselho Fiscal Suplentes:

Vera Lúcia Mota da Fonseca (RJ)
Valentino Antonio Magno (RS)
Jefferson Elias Cordeiro Valença (PE)

Conselho Editorial

Adriana Bittencourt Campaner (São Paulo/SP)
Ana Katherine da S. Gonçalves (Natal/RN)
Aristóteles Maurício Garcia Ramos (Vitória/ES)
Claudia Marcia de Azevedo Jacyntho (Rio de Janeiro/RJ)
Elsa Aida Gay de Pereyra (São Paulo/SP)
Garibalde Mortoza Jr. (Belo Horizonte/MG)
Gutemberg Leão de Almeida Filho (Rio de Janeiro/RJ)
Iara Moreno Linhares (São Paulo/SP)
Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães (Rio de Janeiro/RJ)
Jefferson Elias Cordeiro Valença (Recife/PE)
José Eleutério Júnior (Fortaleza/CE)
José Humberto Belmino Chaves (Maceió/AL)
Luiz Carlos Zeferino (Campinas/SP)
Manoel A. Guimarães Gonçalves (Porto Alegre/RS)

Maria Inês de Miranda Lima (Belo Horizonte/MG)
Maricy Tacla Alves Barbosa (São Paulo/SP)
Neide Aparecida T. Boldrini (Vitória/ES)
Nelson Valente Martins (São Paulo/SP)
Newton Sergio de Carvalho (Curitiba/PR)
Nilma Antas Neves (Salvador/BA)
Paula Ribeiro de Miranda Maldonado (Rio de Janeiro/RJ)
Paulo César Giraldo (Campinas/SP)
Rita Maira Zanine (Curitiba/PR)
Sophie Françoise Mauricette Derchain (Campinas/SP)
Susana Cristina Aidé Viviani Fialho (Rio de Janeiro/RJ)
Walquíria Quida Salles Pereira Primo (Brasília/DF)
Wanuzia Keyla Miranda (João Pessoa/PB)
Yara Lúcia Furtado de Melo (Rio de Janeiro/RJ)

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA

OBJETIVO E POLÍTICA

A Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior, ISSN 2237- 4574, é órgão oficial de Divulgação Científica da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC). É periódico trimestral ou semestral com revisão de pareceristas e apresenta versões impressa e online, sendo distribuída para associados e principais instituições do Brasil. Tem o propósito de publicar contribuições que versem sobre temas relevantes no campo da patologia do trato genital inferior e colposcopia e áreas correlatas e é aberta a contribuições nacionais e internacionais.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. O manuscrito enviado para publicação não deve ter sido publicado anteriormente ou submetido para publicação em outros periódicos. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Os manuscritos que não se enquadram na política editorial e nas normas para publicação da Rev Bras Patol Trato Genit Infer serão devolvidos aos autores para as devidas adaptações antes da avaliação pelos revisores. O autor principal será informado, por e-mail, do número de protocolo do recebimento de seu trabalho e das modificações necessárias a serem efetuadas no processo de revisão e edição.

O conceito e declarações contidas nos trabalhos são de responsabilidade dos autores. Por motivos editoriais, os Editores reservam o direito de realizar modificações gráficas ou de palavras no texto, sem interferir com seu conteúdo. Somente a Rev Bras Patol Trato Genit Infer poderá autorizar a reprodução dos artigos nelas contidos. Os casos omissos serão resolvidos pelos editores desta revista. Os artigos enviados passarão a ser propriedade da ABPTGIC. Este periódico segue as normas estabelecidas pelo The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors – “Vancouver Group” – disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

A Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre

estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os trabalhos devem ser obrigatoriamente encaminhados ao e-mail scientifica@colposcopia.org.br. Em anexo também deve ser enviada declaração assinada por todos os autores, onde deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão, transferência de copyright para a ABPTGI e a inexistência ou existência de conflitos de interesse dos autores. Trabalhos originais devem encaminhar cópia da aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o mesmo. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a sete. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo cinco). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no fim do artigo. Os Conflitos de interesse dos autores devem ser mencionados nas situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. São consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.

PREPARAÇÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos devem se enquadrar em uma das seguintes categorias:

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de

Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados à Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Se a pesquisa foi realizada em seres humanos, a declaração de que os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado deve ser incluída.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que consideramos de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 5. O número de referências bibliográficas deve ser limitado a 50.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como Série de Casos, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Resumos de Teses: apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses da data do envio do resumo. Devem conter até 250 palavras, título em português e inglês e palavras-chave. Informar nome completo do autor, participantes da banca, data e local onde foi realizada e apresentada a tese.

Cartas ao Editor: Devem ser redigidas de forma sucinta, não ultrapassando 700 palavras e não relacionando mais do que 5 referências. Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas a artigo publicado ou a algum tema médico relevante. Quando a carta incluir críticas, os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

Os manuscritos devem conter: Página de rosto; Resumo e palavras-chave; Abstract e keywords; Texto; Referências; Tabelas (cada uma com título e legenda); Gráficos (cada um com título e legenda) e Figuras. As siglas e abreviaturas devem ser descritas na primeira vez que aparecem no texto e não devem ser separadas por pontos (exemplo: neoplasia intraepitelial cervical (NIC)).

Página de rosto: Deve apresentar o título conciso e descritivo do artigo em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas e com respectivos títulos acadêmicos; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas, e presença ou não de conflito de interesse de todos os autores. Indicar o nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente.

O título não deve conter abreviaturas, exceto as internacionalmente conhecidas.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão, atualização e Relatos de Casos, o Resumo não deve ser estruturado e será limitado a 200 palavras. As palavras-chave ou unitermos devem ser inseridas logo abaixo do resumo, em número de 3 a 5 (deverão ser baseados no DeCS - Descritores em Ciências da Saúde - disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>).

Abstract e keywords: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

A introdução mostra a situação atual do tema, descreve o racional para o estudo, justificando com base na literatura médica, porém sem revisão extensa da literatura. Os objetivos do trabalho devem estar claramente mencionados.

Métodos: Esta seção apresenta o desenho do estudo, como foi feita a seleção da amostra, sua composição e perdas amostrais. Deve-se descrever com clareza o processo de coleta de dados, os instrumentos e/ou equipamentos utilizados (nome do fabricante e/ou origem do material em parênteses) e como foi feita a análise estatística. No caso de estudo com medicamentos, a marca e o fabricante deverão ser citados apenas nesta seção, reservando-se, nas demais seções, a utilização da denominação comum brasileira do fármaco, que pode ser averiguada no site <http://www.anvisa.gov.br>. No caso de estudos em humanos, indicar a aprovação do estudo (incluindo o número de aprovação do projeto) pelo Comitê de Ética e se os pacientes assinaram o consentimento informado.

Resultados: Os resultados devem ser apresentados em sequência lógica, de forma clara, evitando a repetição dos dados mostrados em tabelas ou figuras. Deve-se expor os resultados que são relevantes para o(s) objetivo(s) do trabalho.

Discussão: Deve estar diretamente relacionada ao tópico e fundamentada pela literatura. Esta seção comenta sobre os aspectos novos e significativos do estudo, suas implicações e limitações e realiza comparações com outros estudos. Evitar repetir os resultados ou informações já apresentadas em outras seções. As conclusões devem ser baseadas nos achados dos estudos e ser incluídas no último parágrafo dessa seção. O último parágrafo também deve expressar, se pertinente, recomendações e implicações clínicas.

Agradecimentos: Os agradecimentos devem aparecer após o texto e são dirigidos às pessoas que contribuíram intelectualmente (mas que não justifica autoria) ou com apoio técnico, financeiro ou material, incluindo assistência governamental e/ou assistência de laboratórios farmacêuticos.

Tabelas, gráficos e figuras (fotografias e ilustrações): Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. Somente serão aceitas ilustrações que permitam boa reprodução. As figuras (fotografias) devem ser enviadas no formato JPG com resolução mínima de 300 DPI.

Referências: As referências devem ser citadas no texto de acordo com o sistema numérico (número arábico) e numeradas consecutivamente na ordem de aparecimento no texto, utilizando-se o sistema Vancouver <http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.pdf>. Até 6 autores listar todos; para 7 ou mais autores, listar os primeiros 6 seguido de “et al.”.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS

- **Artigos regulares:** Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira, LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). *BRGO*. 2002;24(5):315-20.
- **Capítulos de livros:** Hofmeyr GJ, Neilson JP, Alfirevic Z, Crowther CA, Gulmezoglu AM, Hodnett ED et

al. *A Cochrane pocketbook: Pregnancy and childbirth*. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd; 2008.

- **Teses:** Rosa MI. O papilomavírus humano e lesões do colo uterino. [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
- **Artigos publicados na internet:** Fletcher D, Wagstaff CRD. Organisational psychology in elite sport: its emergence, application and future. *Psychol Sport Exerc*. 2009;10(4):427-34. DOI: 10.1016/j.psychsport.2009.03.009. Shaw KA, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2005 [cited 2010 Apr 10]. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD003818/frame.html>.
- **Homepages/endereços eletrônicos:** The family impact of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) [Internet] 2009 Nov 1 [updated 2010 Jan 1; cited 2010 Apr 8]. Available from: <http://www.virtualmedicalcentre.com.au/healthandlifestyle.asp?sid=192&title=The-FamilyImpactof-Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder-%28ADHD%29&page=2>.
- **Outras situações:** Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

SUMÁRIO

EDITORIAL

- Mensagem da Presidente da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia..... 8
Marcia Fuzaro Terra Cardial

MENSAGEM DOS EDITORES

- Mensagens dos Editores 9
Ana Katherine Gonçalves, José Eleutério Júnior, Marcia Farina Kamilos

MENSAGEM

- Mensagem do Presidente do XII Congresso Latino-Americano e XXVI Congresso Brasileiro de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia 10
Jefferson Elias Valença

CARTA AO EDITOR

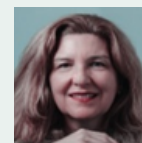
- Estratégias para erradicação do câncer do colo uterino 11
Marcia Fuzaro Terra Cardial, Caetano da Silva Cardial
- Rastreamento regular e detecção precoce do câncer do colo do útero 14
Walquíria Quida Salles Pereira Primo
- Treinamento adequado dos profissionais de saúde em citologia oncológica..... 16
José Eleutério Jr., Renata Mírian Nunes Eleutério,
- Controle de qualidade dos exames de Papanicolaou 18
José Eleutério Jr., Renata Mírian Nunes Eleutério, Marina Helena da Silva Lopes, Maria Natalice Lima da Silva,
- Teste de HPV no consultório..... 21
Neila Maria de Góis Speck
- Implementação do teste de HPV no Sistema Único de Saúde 25
Júlio Cesar Teixeira
- Testes de detecção do HPV: importância e aplicabilidade 28
José Eleutério Jr., Renata Mírian Nunes Eleutério, Marina Helena da Silva Lopes, Maria Natalice Lima da Silva,
- Vacinação contra o HPV em crianças e jovens..... 31
Adriana Bittencourt Campaner
- Vacina HPV: benefícios da vacinação de mulheres tratadas por lesão intraepitelial cervical 34
Nílma Antas Neves
- Vacinação para homens que fazem sexo com homens..... 36
Bruna Leticia Souza Taveira, Rita Maira Zanine
- Vacinação contra HPV para vítimas de abuso sexual, indivíduos imunocomprometidos e transplantados..... 38
Ana Katherine Gonçalves
- Esquema de vacinação para HPV em uma, duas ou três doses..... 41
Ana Katherine Gonçalves, Maria Carolina Pessoa Valença Rygaard

RELATO DE CASO

- Biofilme fúngico: uma barreira implacável à cura da candidíase vulvovaginal em pacientes pós-radioterapia do câncer cervical 44
Rafael Bispo Paschoalini, Mateus Bach Santa Catarina, Heloisa Waligora de Carvalho Lages, Maria Luiza Nogueira Dias Genta

RECOMENDAÇÕES E PROTOCOLOS DA ABPTGIC

- Recomendações da ABPTGIC para o uso de vacinas HPV no Brasil..... 47
Márcia Fuzaro Terra Cardial, Ana Katherine Gonçalves



Mensagem da Presidente da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia

Marcia Fuzaro Terra Cardial 

Iniciando a gestão 2024–2026, dou boas-vindas a você, que se associou ou está se associando à Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC), e que é muito importante para nós!

Sinto-me honrada em dirigir, junto a conceituados colegas, esta tradicional Associação, que foi iniciada em 17 de maio de 1958. Temos a história como alicerce, mas olhos voltados para o futuro, para novas tecnologias em prevenção, diagnóstico e tratamento de infecções, afecções e lesões precursoras do câncer do trato genital inferior. Queremos também estudar, aprender e atender gêneros diversos, bem como gerenciar o envelhecimento, tão necessário nos dias atuais, com a perspectiva de aumento na estimativa de vida da população brasileira.

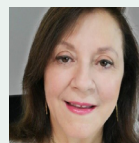
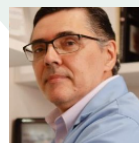
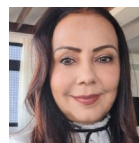
Gostaria de compartilhar com você que a revista da ABPTGIC receberá o DOI, ou seja, o *Digital Object Identifier* (Identificador de Objeto Digital), um sistema utilizado para identificar de forma única e permanente documentos

digitais como artigos científicos, livros e outros tipos de publicações, gerido pela *International DOI Foundation*. Esta é uma ferramenta essencial para a gestão e o acesso a recursos digitais de forma estável e confiável, sendo o primeiro passo para conseguirmos a indexação. Nesse sentido, destaco a importância da incansável Professora Doutora Ana Katherine, que tanto batalha por esta revista.

Nesta edição, o tema principal segue em sintonia com a Organização Mundial de Saúde (OMS), que conclama médicos do mundo inteiro a erradicar o câncer de colo de útero com vacina, rastreamento e tratamento.

Nosso objetivo é de que a revista seja uma via de comunicação de mão dupla. Para tanto, inscreva seu trabalho ou tema de revisão ou mesmo envie-nos sugestão de temas para os próximos números desta revista.

Em tempo de renovação, desejamos ensinar e aprender com a experiência de cada um e por isso o(a) convido a fazer parte deste time! Vamos crescer juntos!



Mensagens dos Editores

Messages from the Editors

Ana Katherine Gonçalves¹ , José Eleutério Júnior² , Marcia Farina Kamilos³ 

Prezados Colegas,

É com grande entusiasmo e satisfação que anunciamos a criação da nova revista «Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia». Este periódico foi concebido com o objetivo de se tornar uma plataforma de excelência para a disseminação de conhecimento científico de alta qualidade nas áreas de patologia do trato genital inferior e colposcopia.

Nosso compromisso é proporcionar um espaço dedicado à publicação de pesquisas originais, revisões abrangentes, relatos de casos e artigos de opinião que abordem os mais recentes avanços científicos e tecnológicos. Pretendemos, assim, contribuir para o aprimoramento contínuo das práticas clínicas e para a formação de profissionais altamente capacitados.

A revista contará com a colaboração de um conselho editorial composto por renomados especialistas nacionais e internacionais, garantindo a rigorosa avaliação por pares de todos os manuscritos submetidos. Dessa forma, asseguraremos a integridade científica e a relevância dos conteúdos publicados.

Estamos certos de que “Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia” se tornará uma referência indispensável para todos os profissionais envolvidos na área, servindo como uma valiosa fonte de conhecimento e inspiração para pesquisadores, clínicos e estudantes.

Convidamos todos a submeterem seus trabalhos e a acompanharem nossas edições. Juntos, poderemos promover o avanço da ciência e melhorar o cuidado com os pacientes.

Atenciosamente,

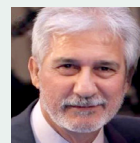
Os Editores

Revista Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia

¹Editora da Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital e Colposcopia.

²Coeditor da Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital e Colposcopia.

³Coeditora da Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital e Colposcopia.



Mensagem do Presidente do XII Congresso Latino-Americano e XXVI Congresso Brasileiro de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia

Jefferson Elias Valença* 

Nós, que constituímos a Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABP-TGIC) e a Federación Latinoamericana de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia (FLPTGIC), estamos entusiasmados, motivados e preparados para mais um grandioso evento científico: o XII Congresso Latino-Americano e XXVI Congresso Brasileiro de PTGIC, que será realizado no Recife Expo Center, de 16 a 19 de outubro de 2024. No dia 16, teremos as boas-vindas, credenciamento e assembleia. Nos dias seguintes, serão oferecidos cursos, aulas, conferências, mesas-redondas, debates, simpósios, discussões de casos clínicos e uma diversidade de atividades científicas que

enriquecerão significativamente o conhecimento e a prática médica.

O Congresso Latino-Americano de PTGIC foi realizado pela última vez no Brasil há 29 anos, em São Paulo, em 1995. Portanto é com grande alegria e responsabilidade que o Brasil, o Nordeste e Recife acolhem de braços abertos esse congresso, reunindo colegas de vários estados do Brasil e *hermanos* de diversos países da América Latina para trocar conhecimentos, aprender, ensinar e atualizar-se sobre a prevenção e tratamento das patologias do trato anogenital, infecções e doenças associadas ao HPV e outras infecções sexualmente transmissíveis.

Sua presença é imprescindível.

*Presidente do XII Congresso Latino-Americano e XXVI Congresso Brasileiro de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia



Estratégias para erradicação do câncer do colo uterino

Strategies for the eradication of cervical cancer

Marcia Fuzaro Terra Cardial¹ , Caetano da Silva Cardial¹ 

RESUMO

O câncer do colo de útero atinge mais de 600.000 mulheres ao ano no mundo. Desde o lançamento da campanha da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a erradicação desse tumor, somos chamados a adotar medidas eficazes em termos de prevenção primária, secundária e terciária. O rastreamento de pelo menos 70% das mulheres é parte importante da estratégia secundária da erradicação do câncer do colo de útero. Nesse aspecto, como estamos e o que podemos melhorar são pontos em que há necessidade de empenho por todas as esferas políticas e médicas do nosso país.

Palavras-chave: rastreamento; câncer de colo; colo de útero.

ABSTRACT

Cervical cancer affects more than 600,000 women a year worldwide. Since the launch of the World Health Organization (WHO) campaign for the eradication of this tumor, we have been called upon to adopt effective measures in terms of primary, secondary, and tertiary prevention. Screening at least 70% of women is an important part of the cervical cancer eradication strategy. In this aspect, how we are doing and what we can improve are points to which all political and medical spheres of our country must be committed.

Keywords: screening; cervical cancer; cervix uteri.

A incidência de câncer de colo uterino prevista para 2023 foi de aproximadamente 640 mil pessoas, com 348.874 mil mortes no mundo¹. No Brasil, o número estimado de novos casos, para 2023, foi de 17.010, com 7 mil mortes².

Até o momento, a colpocitologia cervical convencional é o método de rastreamento utilizado em nosso país. Trata-se do estudo das células esfoliadas cervicais, colocadas sobre lâmina e fixadas por *spray* ou frasco com álcool 70%. Os dados de cobertura utilizados têm sido pelo número de lâminas, e não de mulheres rastreadas, o que dificulta a análise.

Esse é um método de diagnóstico utilizado desde a publicação do Atlas de Citologia Esfoliativa, em 1954, por George Papanicolaou e Traut³, que proporcionou a países desenvolvidos a estagnação nas taxas de incidência

desse câncer, porém não as erradicou; e aos países em desenvolvimento a redução, apesar de ainda serem altas a incidência e a mortalidade pela doença.

Apesar da colpocitologia oncótica ser o exame mais realizado no mundo para o rastreamento, a taxa de adesão varia de 2 a 20% nos países em desenvolvimento. As principais barreiras que dificultam a adesão ao exame são: falta de médico, esquecimento de marcar consulta, problemas com transporte, barreiras culturais, constrangimento, horários inconvenientes de consultas e desconforto durante o exame ginecológico. Uma alternativa para vencer essas barreiras é a autoamostragem, na qual a própria paciente pode colher amostra vaginal e, neste caso, encaminhar ao laboratório para detecção do HPV oncogênico. Tal método tem demonstrado elevada acurácia e boa aceitabilidade

¹Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

*Autor correspondente: drcaetano@terracardial.com.br

Conflitos de interesse: nada a declarar. Fonte de Financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

pela população feminina, além de resultar em maior sensibilidade para detecção precoce de neoplasias intraepiteliais cervicais, melhor cobertura no rastreamento e consequente prevenção do câncer cervical⁴.

No sentido de buscar a erradicação da doença, a Organização Mundial de Saúde (OMS) promoveu em 2020 um grande evento *on-line* para propor a seguinte estratégia: vacinar 90% das meninas, rastrear 70% das mulheres com teste de alta efetividade e tratar 90% das lesões precursoras e do câncer de colo de útero⁵.

A partir dos estudos de Zur Hausen e do conhecimento de que as infecções persistentes por HPV oncogênico são a causa necessária para o aparecimento da doença, inicia-se o uso na prática clínica de testes que detectam a presença do vírus, especialmente, daqueles do tipo oncogênicos^{5,6}.

As mulheres que não apresentam o DNA dos HPVs oncogênicos têm risco mínimo de desenvolver lesões precursoras do câncer do colo de útero, uma vez que 90% dos casos estão relacionados ao HPV de alto risco. Portanto, aquelas que testam HPV negativo poderiam diminuir sua frequência de exames. Esse fator é importante especialmente em saúde pública, para que não haja sobrecarga do sistema e para que mulheres não fiquem sob risco do câncer fora do rastreio. Esses exames, aprovados recentemente pelo Ministério da Saúde, ainda não fazem parte da prática clínica na rede pública devido ao custo e à hesitação quanto a se realmente teriam o efeito desejado^{7,8}.

Tendo em vista o uso desses testes em países de primeiro mundo com sucesso, bem como em inúmeras publicações, o teste DNA HPV foi aprovado em 2024 para ser usado na rede pública, entretanto, ainda não foi disponibilizado⁶. Nosso país tem grande extensão territorial e áreas remotas de difícil acesso, de modo que a autocoleta de teste DNA HPV poderia facilitar a adesão da população ao rastreamento, diminuindo as taxas de câncer de dolo de útero e sobrevida livre de doença.

A estratégia da OMS de erradicar o câncer do colo uterino no mundo até 2030 é desafiadora, principalmente para países de baixa renda *per capita*, dado o custo dos três métodos. A prevenção primária de vacinar 90% das meninas deriva dos estudos de etiologia do referido câncer, o HPV, previamente a primeira infecção. Atualmente, o Programa Nacional de Imunização (PNI) do Brasil disponibiliza a vacina quadrivalente em rede pública para jovens de 9 a 14 anos em duas doses. A partir de abril de 2024, a dose única foi adotada nessa faixa etária, com estratégia temporária de resgate dos adolescentes de 15 a 19 anos, 11 meses e 29 dias não vacinados, visando aumentar a cobertura vacinal⁶⁻⁸.

Essa estratégia tem evidências robustas de proteção contra o câncer de colo de útero para mulheres nessas faixas etárias em alguns países em que a dose única foi adotada, como Costa Rica, Quênia, Tanzânia e Índia, e visa proporcionar aumento da cobertura vacinal devido à dificuldade de incorporação da segunda dose da vacina em muitos países. Naqueles que adotaram a dose única está ocorrendo aumento das coberturas vacinais e, além disso, com este modelo foi possível ampliar o benefício para grupos prioritários, como pessoas vítimas de violência sexual e para os casos de Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR). Segue a orientação de 3 doses da vacina quadrivalente (disponível na rede pública) ou nonavalente (disponível na rede privada) para os grupos de pacientes imunossuprimidos, independentemente da idade, bem como para indivíduos a partir de 20 anos. Essas recomendações visam ampliar o acesso à vacinação e reduzir a prevalência do HPV, contribuindo para a eliminação do câncer de colo de útero no Brasil. Cabe ressaltar que ainda faltam dados robustos dos esquemas de dose única para a proteção contra as doenças causadas pelo HPV em outros órgãos, bem como sobre a persistência dos anticorpos a longo prazo e sobre a eficácia nos homens e nas mulheres com faixas etárias mais avançadas⁵⁻⁸.

Como proteção individual, a Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABP-TGIC) recomenda que a vacinação seja feita, sempre que possível, com a vacina HPV nonavalente no esquema oficial de bula, descrito abaixo.

Os esquemas posológicos de bula (oficial):

- Duas doses dos 9 aos 14 anos (alternativamente de 9 a 20 anos).
- Três doses dos 15 aos 45 anos.

Para pacientes imunossuprimidos, dos 9 aos 45 anos, recomendam-se 3 doses da vacina, porém, novas recomendações mundiais de forma alternativa têm estabelecido duas doses para populações de 9 a 20 anos e três doses para acima dessa faixa etária e imunodeprimidos.

Aguardamos novas evidências que indiquem possibilidade de redução de doses de maneira segura e eficaz a longo prazo.

A incidência de citologias alteradas em nosso meio gira em torno de 8,9%, sendo a maioria com lesões de baixo grau 1,8%, ASC-US 6,5% e sugestivas de lesões de alto grau ou invasivas apenas 0,6%. Observa-se um alto índice de falso negativo citológico e de lâminas insatisfatórias que necessitam de nova colheita e aumentam o custo para a paciente e para o sistema público⁶⁻⁸.

O uso do teste de DNA-HPV tem melhor desempenho e aumento na detecção de lesão de alto grau cervical em até 35%, bem como melhor seleção das pacientes sob risco de câncer e seu acompanhamento. Por outro lado, diminui a frequência dos exames daquelas de baixo risco, melhorando o fluxo do sistema público⁶⁻⁸.

Existem diferentes testes, mas estes devem ter validação internacional para permitir a correta identificação do tipo e/ou grupo de HPV e devem ser aplicados de forma organizada. Enfrentaremos o mesmo problema atual, com alta incidência da doença em nosso país, se continuarmos com a estratégia oportunista, em que as mesmas mulheres fazem muitos testes negativos, que têm um custo mais alto e a efetividade do diagnóstico também comprometida.⁶⁻⁸

Na terceira estratégia da OMS, de tratar 90% das lesões precursoras e invasoras, também estamos muito aquém das expectativas. De acordo com as diretrizes nacionais e internacionais, as mulheres com citologia sugestiva de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) ou teste DNA-HPV positivo para vírus de alto risco devem ser encaminhadas para exame colposcópico para identificação das lesões. Nas mulheres com prole constituída e com achados anormais totalmente visíveis de grau 2, a realização do tratamento imediato ou método ver e tratar está indicado. A Excisão de Zona de Transformação (EZT) sob visão colposcópica com base na citologia HSIL permite resolução de forma acelerada, com menos retornos e menos risco de perdemos a oportunidade de realizar o tratamento⁶⁻⁸.

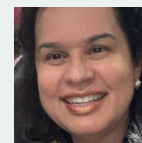
Para as mulheres com menos de 25 anos que colheram inadvertidamente a citologia, é permitido o seguimento ou tratamento conservador, aguardando o tempo determinado de clareamento viral. Essa conduta visa a um menor índice de complicações tardias da EZT, como risco obstétrico de prematuridade e baixo peso ao nascer. O tratamento pode ser instituído após a persistência por

2 anos de HSIL/NIC 2 (neoplasia intraepitelial escamosa de grau 2) e, no caso, realizado preferencialmente com cirurgia de alta frequência⁸.

Concluimos que a estratégia da OMS, se aplicada de forma eficaz e organizada, facilitará a prevenção, o diagnóstico e o tratamento das lesões HPV induzidas, evitando que milhares de mulheres morram dessa doença, que é evitável na maioria dos casos.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. [Accessed 2024 May 8]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2023 [acessado em 08 maio 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>
3. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1941;42(2):193-206.
4. Yeh PT, Kennedy CE, Vuyst H, Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2019;4(3) e001351. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001351>
5. Organização Pan-Americana da Saúde. HPV e câncer do colo do útero [Internet]. Brasília: OPAS; 2023 [acessado em 08 maio 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-uterio#:~:text=A>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 3, de 7 de março de 2024 [Internet]. Diário Oficial da União, 2024 mar 7 [acessado em 08 maio 2024]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-sectics/ms-n-3-de-7-de-marco-de-2024-547020584>
7. Campaner AB, Fernandes GL. Evaluation of 1,030,482 Cervical Smear Results in Brazilian Population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023;24(3):867-72. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.3.867>
8. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(5):649-66. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004429>



Rastreamento regular e detecção precoce do câncer do colo do útero

Regular screening and early detection of cervical cancer

Walquíria Quida Salles Pereira Primo^{1*} 

RESUMO

O câncer do colo do útero é uma doença prevenível, curável, com alta morbidade e mortalidade entre mulheres nos países sem programas de prevenção organizados como no Brasil. O propósito do rastreamento do câncer do colo do útero é detectar e tratar lesões verdadeiramente precursoras dessa doença, como as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e o adenocarcinoma *in situ*, evitando a progressão para o câncer. Uma segunda meta é detectar e tratar o câncer do colo do útero em estádios iniciais. Com uma cobertura adequada referente à prevenção primária com as vacinas contra o HPV e à prevenção secundária com os métodos de rastreamento estabelecidos, pode-se atingir o objetivo de eliminar o câncer do colo do útero.

Palavras-chave: neoplasias do colo do útero; rastreamento; diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Cervical cancer is a preventable, curable disease, with high morbidity and mortality among women in countries without organized prevention programs such as Brazil. The purpose of cervical cancer screening is to detect and treat true precursor lesions of cervical cancer, such as high-grade squamous intraepithelial lesions and adenocarcinoma *in situ*, preventing progression to cancer. A second goal is to detect and treat cervical cancer at an early stage. With adequate coverage regarding primary prevention with HPV vaccines and secondary prevention with established screening methods, the goal of eliminating cervical cancer can be achieved.

Keywords: uterine cervical neoplasms; screening; early diagnosis.

O câncer do colo do útero é uma doença prevenível, curável, com alta morbidade e mortalidade entre mulheres nos países sem programas de prevenção organizados como no Brasil. Globalmente surgem mais de 600 mil novos casos por ano. E, em agosto de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou a “Estratégia Global para Acelerar a Eliminação do Câncer do Colo do Útero, como um Problema de Saúde Pública”, baseada em três pilares:

- 1) garantir que 90% das meninas recebam a vacina contra o HPV até os 15 anos de idade;
- 2) garantir que 70% das mulheres recebam um exame de rastreamento com teste do HPV até os 35 e outro até os 45 anos de idade; e

- 3) garantir que 90% das mulheres identificadas com lesões precursoras ou câncer invasivo recebam tratamento. Se as metas forem atingidas serão evitadas 2 milhões de mortes, em países de baixa e média renda, até 2040¹⁻³.

O propósito do rastreamento do câncer do colo do útero é detectar e tratar lesões verdadeiramente precursoras do câncer do colo do útero, como as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e o adenocarcinoma *in situ*, que, quando tratadas adequadamente, não progredem para o câncer francamente invasor. Uma segunda meta é detectar e tratar o câncer do colo do útero em estádios iniciais⁴.

¹Universidade de Brasília – Brasília (DF), Brasil.

*Autora correspondente: walquiriaprimo@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

No Brasil, até o momento, a colpocitologia oncótica ou teste de Papanicolaou é o mais utilizado assim como em várias regiões do mundo. Conforme as recomendações das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, datada de 2016, o início do rastreamento deve ser aos 25 anos de idade para as mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual e devem ser mantidos até os 64 anos de idade. A periodicidade deve ser anual por dois anos e, se negativos, os próximos devem ser realizados a cada três anos. Para mulheres com mais 64 anos de idade e que nunca fizeram a colpocitologia oncótica, devem-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos, e, se negativos, estão dispensadas do rastreamento. As mulheres imunossuprimidas após início da atividade sexual devem realizar colpocitologia oncótica de 6-6 meses e após um ano, e, se normal, anual. Para HIV positiva e com CD4 < 200 células/mm³, o rastreamento deve ser mantido de 6-6 meses⁴.

O diagnóstico do câncer do colo do útero em estágios iniciais, que costuma ser assintomático, é identificado durante exame ginecológico e rastreio de rotina. O método diagnóstico padrão-ouro é o histopatológico da lesão cervical, classicamente realizado associando a tríade: exame clínico, colpocitologia anormal e(ou) teste de DNA-HPV positivo para vírus de alto risco oncogênico e colposcopia. Diante de um resultado colpocitológico de lesão intraepitelial escamosa de alto grau, não podendo excluir microinvasão ou adenocarcinoma *in situ*, a paciente deve ser encaminhada para colposcopia⁵.

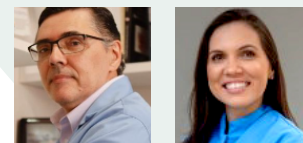
No caso do carcinoma cervical escamoso ou glandular Estádio IA, o diagnóstico é realizado apenas com o estudo histopatológico de toda a lesão, para excluir invasão ≥5 mm. Ressaltando a importância de se obter um espécime em bloco, as margens sem artefatos, qualidade histológica, informação sobre IELV e que os focos de invasão não sejam somados para que seja indicado o tratamento adequado⁵.

Concluindo, a Portaria Sectics/MS nº 3, de 7 de março de 2024, torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), os testes

moleculares para detecção de HPV oncogênico, por técnica de amplificação de ácido nucléico baseada em PCR, com genotipagem parcial ou estendida, validados analítica e clinicamente segundo critérios internacionais para o rastreamento do câncer de colo de útero em população de risco-padrão e conforme as diretrizes do Ministério da Saúde⁶. Por conseguinte, com uma cobertura adequada referente à prevenção primária com as vacinas contra o HPV e a prevenção secundária com os métodos de rastreamento, pode-se atingir o objetivo de eliminar o câncer do colo do útero.

REFERÊNCIAS

1. Primo WQSP, Speck NMG, Roteli-Martins CM. Chamada para eliminar o câncer de colo de útero na próxima década com foco no Brasil. *Femina*. 2021;49(1):12-3.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. World Health Organization. Launch of the global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer [Internet]. 2020 [cited on Dec 10, 2022]. Available at: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer>
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2016.
5. Reis R, Sandre LB. Câncer do colo do útero inicial. In: Primo WQSP, Fernandes CE, Silva Filho AL, ed. *Ginecologia Oncológica - Diagnóstico e Tratamento*. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2022. p. 59-74.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 3, de 7 de março de 2024. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os testes moleculares para detecção de HPV oncogênico, por técnica de amplificação de ácido nucléico baseada em PCR, com genotipagem parcial ou estendida, validados analítica e clinicamente segundo critérios internacionais para o rastreamento do câncer de colo de útero em população de risco padrão e conforme as Diretrizes do Ministério da Saúde [Internet]. Brasília: Diário Oficial da União, 8 de março de 2024 [acessado em 04 jun. 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2024/portaria-sectics-ms-no-3-de-7-de-marco-de-2024>



Treinamento adequado dos profissionais de saúde em citologia oncológica

Proper training for healthcare professionals in oncologic cytology

José Eleutério Jr.^{1,2} , Renata Mírian Nunes Eleutério^{2,3} 

RESUMO

A citopatologia é uma especialidade que estuda células para diagnóstico. A área mais conhecida é a de detecção de lesões precursoras do câncer do colo do útero, no teste de Papanicolaou. A formação dos profissionais no Brasil varia, de modo que médicos, farmacêuticos e biomédicos podem analisar exames de citologia oncológica. Há uma falta de organização entre as diferentes especialidades, o que resulta em duas abordagens distintas: citopatologia, realizada por médicos patologistas; e citologia clínica, por farmacêuticos e biomédicos. A formação adequada envolve conceitos básicos de citologia, técnicas de coloração, microbiologia e treinamento para identificar atipias, sendo os cursos de atualização essenciais. A falta de treinamento adequado de profissionais leva a abordagens incorretas, comprometendo a eficácia do teste de Papanicolaou.

Palavras-chave: treinamento; ensino; citologia.

ABSTRACT

Cytopathology is a specialty that studies cells for diagnostic purposes. The most well-known application is the detection of precancerous lesions in the cervix, as seen in the Papanicolaou test. The training of professionals varies in Brazil, and physicians, pharmacists, and biomedical scientists can analyze cytological tests. There is a lack of organization among the different specialties, leading to two distinct approaches: cytopathology, performed by medical pathologists, and clinical cytology, performed by pharmacists and biomedical scientists. Proper training involves basic concepts in cytology, staining techniques, microbiology, and training in identifying atypias, with continuing education courses being essential. The lack of adequate training among professionals leads to incorrect approaches, compromising the effectiveness of the Papanicolaou test.

Keywords: training; teaching; cytology.

A citopatologia é uma área extensa, que envolve o estudo de células que são avaliadas em amostras obtidas a partir de escovados, lavados, centrifugados de fluidos, “imprints” e Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF). As amostras são estudadas em esfregaços que podem ser corados por técnicas como Papanicolaou, Giemsa, Diff-Quik, entre outras¹⁻⁵.

A citopatologia mais conhecida e, em número, mais usada, é a ginecológica, em especial a que avalia a junção escamocolumnar do colo uterino, onde podem ocorrer lesões precursoras do colo uterino. Daí ser usada como método de prevenção de câncer do colo uterino. É nessa área que atua a maioria dos profissionais¹.

¹Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.

²Laboratório Prof. Eleutério – Fortaleza (CE), Brasil.

³Centro Universitário Christus – Fortaleza (CE), Brasil.

Autor correspondente: prof.eleuterio@gmail.com, renatameleuterio@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

A formação desses profissionais é muito diversa no Brasil. Não há uma organização adequada para dar formação e amparo uniformes a essa categoria. Médicos, farmacêuticos e biomédicos se propõem a exercer a leitura dos exames de citologia oncológica. Não há no Brasil a organização da atuação entre as diferentes especialidades, a ponto de haver duas citologias, conforme a profissão: a citopatologia, exercida pelos médicos, que hoje devem obrigatoriamente ser patologistas, e a citologia clínica, exercida por farmacêuticos e biomédicos – basicamente a mesma coisa, mas com nomes diferentes. Há diversos cursos de aprimoramento para quaisquer das profissões, com pouco ou nenhum controle de sua qualidade. Além dos profissionais de nível superior, há os citotécnicos, que têm formação de nível médio e são treinados para o rastreamento de atipias, ajudando os profissionais de nível superior²⁻⁵. Nesse aspecto, associações de classe e instituições universitárias tentam oferecer treinamentos adequados para mitigar eventuais prejuízos de aprendizados inadequados.

Os profissionais se iniciam com a formação básica e progredem seus conhecimentos até as abordagens mais tecnológicas. Um bom treinamento e uma boa formação devem se iniciar com conceitos básicos da citologia, passando pelo treinamento em técnicas colorimétricas, achados de citologia normal, reparo e reação, microbiologia e atipias com categorização¹. Por ser um método morfológico operador dependente, é essencial um longo e profundo treinamento na leitura de esfregaços. Cursos de atualização para aqueles já certificados são essenciais para manterem seus conhecimentos em dia.

Tomando por exemplo os Estados Unidos da América (USA), a formação segue esta estrutura: citotécnico júnior (nível médio), citotécnico sênior (nível superior) e citopatologista (médico patologista), este último sendo o responsável pelo diagnóstico de atipias³. Já no Brasil é um pouco diferente: citotécnico (nível médio), citologista clínico (farmacêutico e biomédico) e citopatologista (médico). O citopatologista brasileiro, recentemente, passou a ter como pré-requisito ser patologista⁴.

São variáveis importantes no treinamento de profissionais de saúde em citologia oncológica:

1. Embasamento teórico.

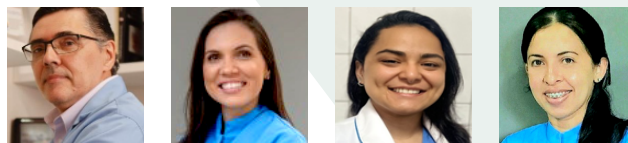
2. Corpo docente do treinamento com grande experiência.
3. Estrutura laboratorial adequada.
4. Avaliação teórica e prática.
5. Treinamento sobre boas normas de práticas em laboratório.
6. Atualização contínua.
7. Emissão de laudo conforme as orientações mais atualizadas.

Infelizmente nos deparamos com muitos profissionais que, sem treinamento adequado, se aventuram na atividade de leitura de esfregaços citológicos. Com isso, perde-se o método e perde-se a paciente, submetida a abordagens inadequadas por seu médico assistente. Devido a isso, a citologia oncológica vem sendo questionada sobre sua utilidade, em especial no que se refere ao teste de Papanicolaou, considerando que diversos levantamentos mostram uma baixa sensibilidade para uso em rastreamento. Vislumbra-se uma potencial mudança, em que se torne método de triagem, e não de rastreamento³. Mas, para isso, terá que haver profissionais com grande capacidade de identificar as atipias.

É papel crucial do médico assistente conhecer o profissional para o qual envia as amostras de suas pacientes para serem analisadas. Assim, são exigidas a qualidade e a formação adequadas para que a citologia oncológica ofereça melhores resultados com diagnósticos corretos.¹⁻⁵

REFERÊNCIAS

1. Eleutério Jr J. Noções básicas de citologia ginecológica. São Paulo: Livraria Santos Editora; 2003.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Plano de curso: Educação profissional técnica de nível médio: formação em Citopatologia. Rio de Janeiro: Inca; 2015.
3. Nayar R, Chute D, Douglas A, Sandersfeld T, Johnson R. Harmonization of training, program requirements, board certification, and the practice of cytopathology: data from the American Board of Pathology surveys. *J Am Soc Cytopathol*. 2021;10(5):447-58. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2021.06.002>
4. Sociedade Brasileira de Citopatologia. Resolução SBC 001/2000. [acessado em 12 abr. 2024]. Disponível em: <https://citopatologia.org.br/legislacao/>
5. Sociedade Brasileira de Citologia Clínica. Estatuto. [acessado em 12 abr. 2024]. Disponível em: <https://citologiaclinica.org.br/wp-content/uploads/2014/11/estatuto-sbcc-vigente2.pdf>



Controle de qualidade dos exames de Papanicolaou

Quality control of Papanicolaou tests

José Eleutério Jr.^{1,2*} , Renata Mírian Nunes Eleutério^{2,3} , Marina Helena da Silva Lopes^{3,4} ,
Maria Natalice Lima da Silva^{2,4} 

RESUMO

O Papanicolaou, ou citologia oncótica, é um teste de rastreamento para identificar possíveis lesões pré-invasoras de câncer do colo uterino. Sua acurácia é influenciada por diversas variáveis, como coleta da amostra, fixação, coloração e leitura do esfregaço. A coleta e fixação são responsabilidade do profissional que realiza o procedimento, enquanto coloração e leitura do esfregaço são atribuições do laboratório. Como a leitura do esfregaço é subjetiva, o controle de qualidade é essencial. Existem práticas internas, como correlação cito-histológica, revisão por profissionais mais experientes e reavaliação retrospectiva de casos de lesões de alto grau. O controle externo é conduzido por associações especializadas ou serviços credenciados pelo Ministério da Saúde, através de releituras de exames e avaliações *online*. Além do controle de qualidade, a educação continuada é fundamental, com treinamento para manter a precisão do exame. A responsabilidade pela qualidade do exame de Papanicolaou envolve desde a coleta adequada até a análise correta e uma estrutura de laboratório apropriada. No entanto, para que a estratégia de rastreamento seja eficaz, é crucial haver um acompanhamento organizado após o diagnóstico citológico.

Palavras-chave: Papanicolaou; citologia; controle de qualidade.

ABSTRACT

The Papanicolaou test, or oncotoc cytology, is a screening test used to detect precancerous lesions in the cervix. Its accuracy depends on variables such as sample collection, fixation, staining, and smear reading. The collection and fixation are the responsibility of the professional performing the test, while staining and smear reading are the laboratory's responsibility. Since reading is subjective, quality control is critical. Internal practices include cytologic-histologic correlation, review by experienced professionals, and retrospective re-evaluation of high-grade lesions. External quality control is conducted by specialized associations or services accredited by the Ministry of Health, through rechecks and online evaluations. In addition to quality control, ongoing education is essential to maintain the test's accuracy. The quality of the Papanicolaou test relies on proper collection, correct analysis, and an adequate laboratory setup. Successful screening also requires an organized follow-up after the cytological diagnosis.

Keywords: Papanicolaou; cytology; quality control.

O exame de Papanicolaou, ou citologia oncótica, em especial a cérvico-vaginal, tem importantes variáveis que influenciam em sua acurácia diagnóstica. Primeiramente, devemos lembrar que a citologia cervical é, antes de tudo,

um teste de rastreio para identificar potenciais casos de lesão pré-invasora de câncer do colo uterino.

Dentre as variáveis que influem na acurácia do método estão¹:

¹Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.

²Laboratório Prof. Eleutério – Fortaleza (CE), Brasil.

³Centro Universitário Christus – Fortaleza (CE), Brasil.

⁴Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.

*Autor correspondente: prof.eleuterio@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

1. coleta da amostra;
2. fixação;
3. coloração;
4. leitura do esfregaço.

Os itens 1 e 2 são de responsabilidade do profissional que faz a amostragem do material a ser analisado. Os itens 3 e 4 são de responsabilidade do laboratório.

A análise do esfregaço é subjetiva e individuodependente. Por conta disso, é essencial que se faça um controle de qualidade. Essa prática pode ser interna (correlação cito-histológica, revisão por profissional mais experiente, revisão de 10% de casos negativos, correlação entre diagnósticos de células escamosas atípicas e lesões intraepiteliais escamosas, dentre outras) ou externa (reescrutínio dos exames em um serviço de referência). Além do exame em si, **a própria estrutura, além do pessoal, deve passar por uma avaliação de qualidade**¹.

CONTROLE DE QUALIDADE INTERNA^{2,3}

Medidas de Controle de Qualidade Interna

1. Responsáveis legais – profissional devidamente habilitado por título de qualificação e registrado no conselho respectivo.
2. Citotécnicos – devidamente certificados por centros de treinamentos e associações reconhecidas.
3. Estrutura laboratorial – inspecionada e aprovada pela Secretaria de Vigilância Sanitária. Com adequadas áreas de entrada, controle de distribuição, área de processamento, área de descarte de lixo, área de leitura de exames e liberação, arquivamento de espécimes e área administrativa.
4. Cuidados com pessoal – uso de vestimentas adequadas e equipamentos de proteção individual.
5. Terminologia citológica – hoje em todo o mundo tem sido utilizado o Sistema Bethesda.

Com relação ao controle de qualidade interno relacionado aos resultados citológicos, o *Clinical Laboratory Improvements Amendments* (CLIA), dos Estados Unidos, faz algumas sugestões^{1,4}:

1. Revisão prospectiva de 10% dos casos negativos por citopatologista mais experiente do serviço.
2. Reavaliação retrospectiva para casos atuais de lesão intraepitelial escamosa de alto grau e câncer com revisão de prévios resultados dos últimos 5 anos.
3. Correlação cito-histológica.

Uma outra ferramenta que vem sendo sugerida nos últimos tempos é a revisão rápida dos esfregaços. A estratégia tem demonstrado bons resultados³.

Por sua vez, o Colégio Americano de Patologistas sugere uma lista de checagem composta pelos seguintes itens¹:

1. Relação ASC/SIL: para evitar um diagnóstico exagerado de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC), é importante verificar a sua relação com o número de casos de lesões intraepiteliais escamosas (SIL). Não deve ser maior do que 3:1. Nos melhores serviços é menor que 2:1.
2. Correlação com teste de HPV: o percentual de casos positivos para HPV nos diagnósticos de ASC pode ajudar na avaliação da performance da leitura citológica.
3. Telecitologia: leitura à distância por *experts* de esfregaços preferencialmente escaneados.

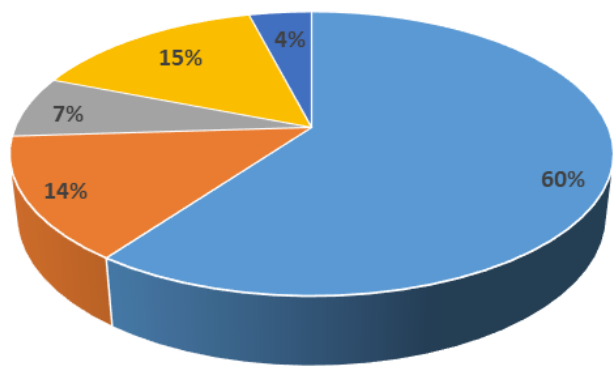
CONTROLE DE QUALIDADE EXTERNA^{1,4}

O controle de qualidade externa é oferecido por associações de especialidade ou serviços credenciados pelo Ministério da Saúde do Brasil. Pode ser feito avaliando o conhecimento dos profissionais através de estudo de casos e testes, em sua maioria, *online*, ou por meio de releitura de casos positivos e um percentual de casos negativos em serviços de referência devidamente cadastrados que dão um *feedback* da concordância dos resultados.

PRÁTICAS DE EDUCAÇÃO CONTINUADA¹

A educação continuada com treinamento de leitura de esfregaços e atualização sobre novas tecnologias deve ser feito dentro do serviço sob responsabilidade do profissional mais experiente e em eventos específicos na área (cursos, *workshops*, congressos etc.).

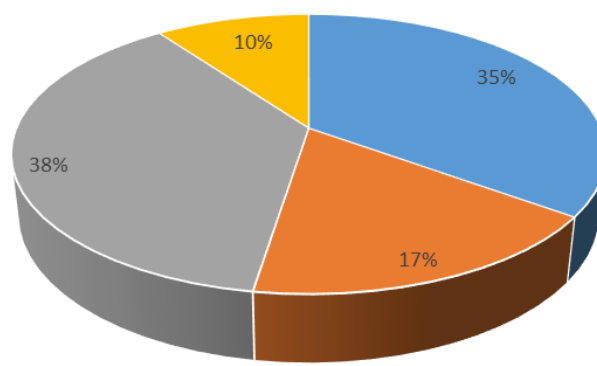
O exame de Papanicolaou, ou citologia oncótica cervical, é um método sobre o qual repousam expectativas do médico e da paciente. Portanto, é essencial realizar da maneira mais qualificada possível desde sua coleta, em meio convencional ou em base líquida, até a leitura e laudo emitido. Cabe ao profissional que faz a coleta a responsabilidade de amostrar a área correta e fazer o procedimento de fixação corretamente, inclusive quando da citologia em meio líquido (destacar a escova no frasco pode fazer a diferença). Cabe ao laboratório garantir uma



■ Não ratreada ■ Problema de amostragem
 ■ Seguimento inadequado ■ Outros ■ Falha na leitura

Fonte: Adaptado de Spence et al.⁴.

Gráfico 1. Razões de falha de rastreio citológico⁴.



■ Problema de amostragem ■ Falha na leitura
 ■ Seguimento inadequado ■ Outros

Fonte: os autores.

Gráfico 2. Razões de falha da citologia oncótica.

estrutura física de pessoal adequadas e avaliar constantemente se seus resultados estão adequados pelos controles de qualidade interno e externo.

Entretanto, é importante não esquecer que o rastreio do câncer de colo não se restringe à atividade do citopatologista. Como podemos observar no Gráfico 1, a maior falha é o não rastreio. Já entre as mulheres rastreadas (Gráfico 2), as maiores falhas são a deficiente amostragem (sem elementos de zona de transformação) e ausência de seguimento. Portanto, é importante, para a maior qualidade de qualquer estratégia, um rastreio organizado, envolvendo da coleta de amostra ao seguimento após o diagnóstico citológico.

REFERÊNCIAS

1. Bibbo M, Keeber CM. Diagnostic quality assurance in cytopathology. In: Bibbo M, Wilbur D. Comprehensive cytopathology. 4th Ed. London: Elsevier; 2015. p. 59-64.
2. Costa RFA, Longatto-Filho A, Pinheiro C, Zeferino LC, Fregnani JH. Historical analysis of the Brazilian Cervical Cancer Screening Program from 2006 to 2013: a time for reflection. PLoS One. 2015;10(9):e0138945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138945>
3. Queiroz Filho J, Eleutério Jr J, Cobucci RN, Crispim JCO, Giraldo PC, Gonçalves AK. Does 100% rapid review improve cervical cancer screening? Acta Cytol. 2018;62(3):209-14. <https://doi.org/10.1159/000488872>
4. Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. Prev Med. 2007;45(2-3):93-106. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2007.06.007>



Teste de HPV no consultório

HPV testing in the office

Neila Maria de Góis Speck^{1*} 

RESUMO

O papilomavírus humano (HPV) é o principal causador do câncer cervical no Brasil, demandando detecção precoce para o monitoramento eficaz. A vacinação contra HPV e o teste de DNA-HPV são cruciais para reduzir a incidência e a mortalidade do câncer cervical, alinhados com as metas de erradicação da Organização Mundial da Saúde até 2030. O teste de DNA-HPV é mais sensível que a citologia, podendo ser combinado com ela para intervalos de rastreamento mais espaçados. Novas tecnologias, como genotipagem estendida e teste de dupla coloração, estão sendo introduzidas para ampliar a detecção do HPV. Recomenda-se o teste de DNA-HPV em casos de atipia de células escamosas de significado indeterminado e no controle pós-tratamento de lesões. Implementar o teste de DNA-HPV como rastreamento primário pode ser crucial na redução do câncer cervical, conforme as metas da OMS, aguardando-se sua adoção ampla no Brasil.

Palavras-chave: papillomavirus humano; testes de DNA para papilomavírus humano; rastreamento.

ABSTRACT

HPV is the main cause of cervical cancer in Brazil, requiring early detection for effective monitoring. HPV vaccination and DNA-HPV testing are crucial to reduce the incidence and mortality of cervical cancer, aligned with the WHO's eradication goals by 2030. DNA-HPV testing is more sensitive than cytology and can be combined with it for spaced screening intervals. New technologies, such as extended genotyping and dual-color staining tests, are being introduced to enhance HPV detection. DNA-HPV testing is recommended in cases of atypical squamous cells of undetermined significance and for post-treatment lesion monitoring. Implementing DNA-HPV testing as primary screening can be crucial in reducing cervical cancer, in line with WHO targets, awaiting widespread adoption in Brazil.

Keywords: human papillomavirus viruses; human papillomavirus DNA tests; screening.

O papilomavírus humano (HPV) é o agente etiológico do câncer de colo do útero e suas lesões precursoras. A pesquisa do vírus nas mulheres estratifica o risco de desenvolvimento das neoplasias cervicais.¹

O câncer de colo uterino é altamente prevalente na nossa população, ocupando o terceiro lugar no *ranking* dos tumores malignos entre as mulheres, e o quarto lugar em mortalidade por neoplasias das mulheres no Brasil¹. A cada dia, 25 mulheres morrem desse câncer em nosso país. É neoplasia de curso longo; desde a infecção primária pelo HPV até o aparecimento das lesões precursoras, podem decorrer anos, e para o câncer, até décadas. A pesquisa do HPV na população-alvo representa um teste de

triagem ideal, para assinalar aquela que está em risco de desenvolver doença, por ter um HPV oncogênico, assim programando-se vigilância maior a ela.¹

Medidas efetivas de prevenção primária (com vacinação), secundária (com diagnóstico precoce) e terciária (com tratamento precoce das lesões) são fundamentais para a diminuição da incidência e da mortalidade por essa neoplasia. Tanto é que a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a proposta de erradicação do câncer de colo uterino até o ano de 2030, com esses três pilares, tentando levar a incidência para menos de quatro casos por 100 mil mulheres ao ano².

A prevenção secundária, com métodos de rastreamento, pode detectar a infecção pelo HPV de alto risco

¹Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – São Paulo (SP), Brasil.

*Autora correspondente: nezespeck@uol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

oncogênico, mesmo antes de alterações morfológicas no colo uterino.³

As estratégias no rastreamento do câncer de colo uterino são a citologia oncótica, o conhecido exame de Papanicolaou e os testes de biologia molecular, ou teste de DNA-HPV. O Papanicolaou representa estratégia mais comum e conhecida, porém apresenta sensibilidade baixa para diagnóstico das lesões de alto grau. Já o teste de DNA-HPV é considerado como o melhor teste para o rastreamento primário. Muitos países já o utilizam como estratégia de triagem, isoladamente, e a partir de um teste positivo, lançam mão de outros testes para diagnosticar a presença de doença HPV-induzida.³

TESTE DE DNA-HPV³

Os exames de biologia molecular têm demonstrado superioridade no rastreamento, apresentam melhor sensibilidade, com taxas superiores a 90% no diagnóstico da doença HPV-induzida. Têm alto valor preditivo negativo, assegurando inexistência de doença frente ao resultado negativo. Porém, apresentam menor especificidade, pois, quando positivo, é necessário utilizar outro teste diagnóstico para identificar a presença ou não de lesão³.

Esse tipo de teste pode ser utilizado de forma isolada ou associada à citologia oncótica — nessa última estratégia, conhecido como “coteste”. Sua utilização é recomendada:

1. No rastreamento do câncer, primário ou associado à citologia.
2. Nas citologias equívocas, como atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS).
3. No controle de cura após tratamento das lesões de alto grau.

No “rastreamento”, trabalhos que compararam as três estratégias (citologia, citologia + teste de DNA e teste de DNA isolado) mostraram a superioridade da utilização do teste de DNA, isolado ou associado à citologia, com menor incidência cumulativa de câncer ao longo dos anos⁴. Não há diferença em termos de sensibilidade e incidência de câncer na utilização conjunta com a citologia, pois todos os benefícios encontrados foram decorrentes do exame de biologia molecular. Além disso, a utilização do teste de DNA assegura maiores intervalos no rastreamento, podendo chegar entre 5 e 10 anos, intervalo este que não pode passar de 3 anos na estratégia com a citologia isolada. Manter a citologia no rastreamento junto ao teste de DNA encarece as ações de saúde e acrescenta pouco benefício no diagnóstico. A citologia teria melhor indicação como exame

reflexo, ou seja, no segundo tempo após um teste de DNA positivo, para identificar se há doença associada ou não.

Então, o que recomendamos como estratégia de rastreamento, conforme dossiê publicado em 2018 pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), está apresentado na Figura 1⁵.

Na possibilidade de realizar o teste de DNA com genotipagem, ao identificar a presença do HPV 16 e 18, encaminha-se a mulher para colposcopia imediata, pelo maior risco de haver lesão.

E O QUE MUDA NO CONSULTÓRIO?

Praticamente nada, porém temos acesso a mais exames custeados pelos planos de saúde ou mesmo pela paciente.

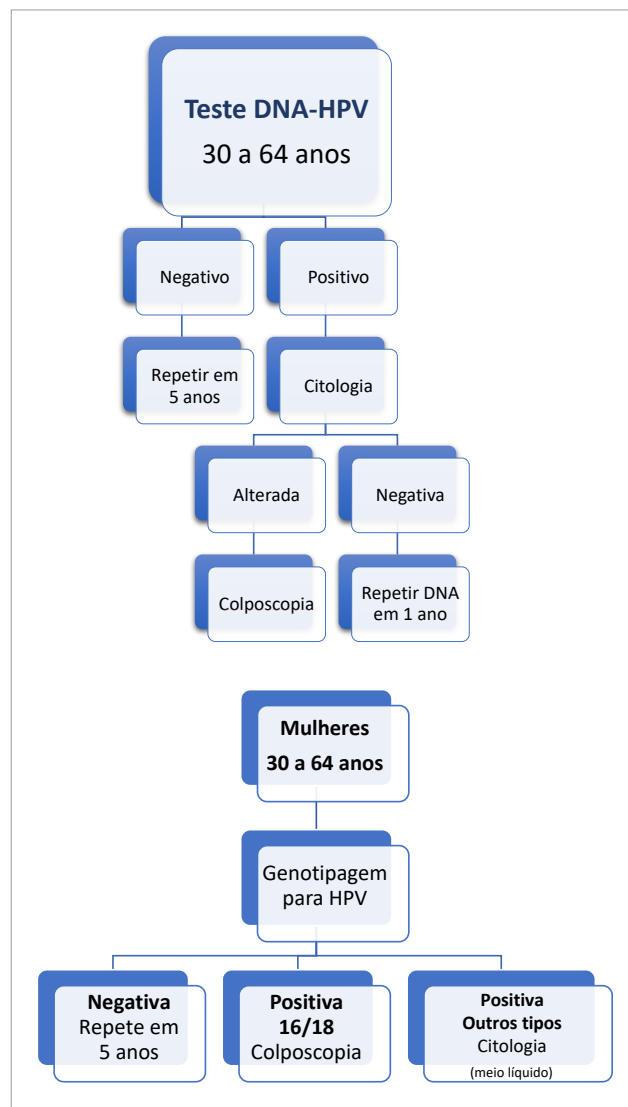


Figura 1. Estratégia de rastreamento para identificação do HPV.

Entre os novos exames estão a genotipagem estendida e o teste imunocitoquímico de dupla coloração (*dual staining*/Cintec Plus). Outra metodologia que tem sido divulgada com melhor *performance* e sensibilidade é a metilação do DNA do hospedeiro, a qual traduz a real gravidade do indivíduo infectado pelo HPV. Esse teste, porém, não está disponível no Brasil.⁶

A genotipagem estendida tem sido valorizada nos dias atuais, pois com a implantação das primeiras vacinas de HPV, já se observa a redução da circulação dos HPV 16 e 18. Assim, a valorização de outros HPV, como o 31, 33, 35, 45, 52 e 58, por novos testes de biologia molecular dará uma abrangência de 90% na pesquisa dos agentes etiológicos do câncer de colo uterino. Estudos demonstram que o segundo HPV de maior risco seria o 33, com chance de 18% de aparecimento de doença com gravidade, a partir do 7º ano de infecção persistente. O HPV 18 estaria incluído em uma nova faixa de risco, entre 5 e 10% de aparecimento de lesão de gravidade para a infecção persistente, em conjunto com os HPV 31, 35, 45, 52 e 58⁶.

Algo que também tem sido indicado com essas novas tecnologias de biologia molecular é a realização de auto-coleta, por escova vaginal ou por urina. A auto-coleta pode favorecer o rastreamento de populações longínquas, com pouco acesso à saúde. Nesses casos, o material para coleta é encaminhado via correio, atingindo os confins do país. Esse procedimento já é utilizado rotineiramente em alguns países da África e na Austrália, atingindo, assim, uma parcela da população que não era aderente às ações de rastreamento. A auto-coleta apresenta sensibilidade de diagnóstico tão boa quanto o material adquirido por profissional de saúde. Porém, para essa estratégia, é necessário que o teste seja baseado em reação de polimerase em cadeia (PCR)⁷.

A técnica de dupla coloração, a qual utiliza o marcador p16 e Ki-67 por imunocitoquímica, hoje é considerada como a melhor estratégia para o segundo exame após o teste de HPV positivo. A proteína p16 é um marcador de infecção transformante de HPV de alto risco, e o Ki-67 é um marcador de proliferação celular; os dois corados significam desregulação do ciclo celular. Se houver uma única célula corada pelos dois marcadores, o citoplasma em marrom da p16 e o núcleo em vermelho do Ki-67, considera-se o teste positivo. A Food and Drug Administration (FDA) e a American Society of Cervical Pathology and Colposcopy (ASCCP) publicaram, em 2024, que a técnica de dupla coloração é considerada a melhor segunda estratégia após a triagem com teste de

HPV⁸. Essa técnica, no achado de doença, é superior à citologia em mais de 20% dos casos.

A outra recomendação de utilização do teste de DNA-HPV é na “citologia ASCUS”. Dois terços dessa alteração citológica não têm correlação com a infecção pelo HPV, não necessitando, assim, de outras investigações. O ASCUS pode estar presente em processos inflamatórios inespecíficos ou mesmo na atrofia, em que não há risco de neoplasia cervical. Quando há ASCUS com teste de HPV positivo, a mulher precisa ser investigada, realizando a colposcopia para a procura de uma lesão precursora. Segundo o estudo Athena, 25% dos casos de citologia ASCUS com HPV 16 e 18 positivos têm lesão de alto grau oculta, não identificada pela citologia^{4,9}.

A terceira recomendação do teste de HPV é no “controle após tratamento” de uma lesão de alto grau. Mulheres tratadas com excisão da zona de transformação, no controle após 6 meses, o teste negativo confere alta probabilidade de cura. Em casos de margem positiva na excisão, a positividade do DNA-HPV pode ser um indicador de doença persistente. O protocolo recomendado da ASCCP é que se faça o teste em 6, 18 e 30 meses após a excisão; se estiver negativo, poderá ser mantido a cada 3 anos^{3,9,10}.

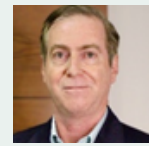
Algumas observações importantes na utilização do teste de DNA-HPV:

- Deve ser aplicado em mulheres acima de 25 anos, pois mulheres mais jovens apresentam alta prevalência de infecção por HPV de caráter transitório.
- O teste deve apenas pesquisar HPV de alto risco, com coleta na zona de transformação do colo uterino ou por auto-coleta no ambiente vaginal.
- Frente ao diagnóstico de lesão já estabelecida, não há recomendação do teste para decisão de conduta.
- O intervalo de coleta, frente à positividade do vírus sem doença diagnosticada, não deve ser inferior a 12 meses, pois a infecção tem o seu tempo de clearance, que deve ser respeitado^{3,10}.

Na recomendação da OMS, como estratégia para erradicação do câncer de colo uterino, a realização de dois testes de alta *performance*, como o teste de DNA-HPV entre 35 e 45 anos, pode reduzir a incidência de morte para menos de duas em 100 mil mulheres/ano². Acredita-se que o mundo estará usando o teste de DNA-HPV como o melhor método para rastrear essa neoplasia. Nós aguardamos ansiosamente a aplicação do método no Brasil, que já teve sua aprovação de implantação².

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023.
2. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: WHO; 2020. [cited 2024 Jun 16]. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240014107>
3. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: updates through 2023. *J Low Genit Tract Dis.* 2024;28(1):3-6. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000788>
4. Wright T, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Whirgt TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-97. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.076>
5. Speck NMG, Carvalho JP. Dossiê de estratégias do rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil. [acessado em 2024 maio 10]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/456-dossie-de-estrategias-do-rastreamento-do-cancer-de-colo-uterino-no-brasil>
6. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine.* 2020;22:100293. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100293>
7. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ.* 2018;363:k4823. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4823>
8. Wentzensen N, Garcia F, Clarke MA, Massad LS, Cheung LC, Egemen D, et al. Enduring Consensus Guidelines for Cervical Cancer Screening and Management: introduction to the scope and process. *J Low Genit Tract Dis.* 2024;28(2):117-23. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000804>
9. Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(1):1-13. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000494>
10. Graça J, Preti M, Pollano B, Vieira-Baptista P. Performance of different follow-up strategies and genotype-based recurrence risk after treatment of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion. *J Low Genit Tract Dis.* 2024;28(2):131-6. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000803>



Implementação do teste de HPV no Sistema Único de Saúde

Implementation of the HPV test in the Unified Health System

Júlio Cesar Teixeira^{1*} 

RESUMO

Reconhece-se que o câncer de colo de útero é uma condição passível de eliminação e que a mortalidade associada a essa doença no Brasil é incompatível com as citologias de rastreamento contabilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS). A cobertura teórica, que varia entre 80 e 90%, não ultrapassa 30%, configurando um grande desperdício, sem que se saiba exatamente quem está deixando de ser rastreada. Diante dessa realidade, pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) começaram a produzir evidências para apoiar a modernização do programa no SUS. Em 2017, foi implementado um estudo de demonstração e de custo-efetividade, avaliando a transição do rastreamento citológico oportunístico para a utilização do teste de DNA-HPV em um programa organizado. O programa, que está em seu sétimo ano de atividade, ocorre no SUS da cidade de Indaiatuba (SP). Os resultados compilados após 30 meses foram impactantes e divulgados em 2021. Esses resultados deram início às discussões que culminaram no evento de 2024: a aprovação do uso do teste de HPV no programa de rastreamento nacional. O teste de HPV, por si só, não é suficiente. O sucesso alcançado depende de um sistema de registro e controle populacional eficiente, capaz de identificar e convocar mulheres que não realizaram o exame, além de evitar desperdícios.

Palavras-chave: câncer de colo do útero; infecções por Papilomavírus; detecção precoce de câncer; teste de Papanicolaou, teste de DNA para HPV.

ABSTRACT

Cervical cancer is recognized as a condition that can be eliminated, and the mortality associated with this disease in Brazil is inconsistent with the number of screening cytologies recorded by the Unified Health System (SUS). The theoretical coverage, ranging by 80–90%, does not exceed 30%, resulting in significant waste, without clear knowledge of who is not being screened. In light of this reality, researchers from the State University of Campinas (Unicamp) began producing evidence to support the modernization of the SUS program. In 2017, a demonstration and cost-effectiveness study was implemented, evaluating the transition from opportunistic cytological screening to the use of the human papillomavirus — HPV DNA test in an organized program. The program, now in its seventh year of activity, is conducted in the SUS of the city of Indaiatuba (SP). The results compiled after 30 months were impactful and were published in 2021. These results initiated discussions that led to the 2024 milestone: the approval of the use of the HPV test in the national screening program. The HPV test alone is not sufficient. The success achieved depends on an efficient system of registration and population control, capable of identifying and summoning women who have not undergone the exam, as well as on avoiding waste.

Keywords: cervical cancer; Papillomavirus infections; early detection of cancer; Papanicolaou test; HPV DNA test.

¹Universidade Estadual de Campinas – Campinas (SP), Brasil.

*Autor correspondente: juliotex@unicamp.br

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.



Sabemos que o câncer de colo de útero é um problema passível de eliminação e que a mortalidade no Brasil é incompatível com as citologias de rastreamento contabilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS). A cobertura teórica de 80–90% não passa 30%, um grande desperdício, e desconhecemos quem não está sendo rastreada.

Convivendo com essa realidade, pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) passaram a produzir evidências para suportar a modernização do programa no SUS. Um estudo de demonstração e de custo-efetividade foi implementado em 2017, avaliando a transição do rastreamento citológico oportunístico para a utilização de teste de DNA-HPV em programa organizado¹.

O programa, ativo no seu sétimo ano, acontece no SUS da cidade de Indaiatuba (SP). Os resultados, compilados após 30 meses e divulgados em 2021, foram impactantes^{2,3}. Estes deram início às discussões que levaram ao acontecimento do ano de 2024: a aprovação da utilização de teste de HPV no programa de rastreamento nacional⁴.

O teste de HPV é suficiente? Não. O sucesso alcançado depende de um sistema de registro e controle populacional, identificando e convocando mulheres inadimplentes e evitando desperdícios.

Destacam-se alguns resultados impressionantes do estudo de vida real após finalizada uma rodada de 5 anos:

- cobertura alcançada de 90%;
- 99,4% de testes de HPV realizados no grupo etário-alvo;
- 87% de testes negativos com retorno seguro após 5 anos;
- 80% de avaliação dos casos com testes positivos;
- 4 vezes mais HSIL detectados;
- 1,6 vezes mais câncer de colo de útero detectado.

Ainda, houve uma incrível inversão nos estágios dos cânceres prevalentes diagnosticados, passando de 67% de estágios avançados relacionados ao rastreio citológico para 83% Estágio I (62% microinvasores) com o novo programa, e com antecipação de 11 anos na idade média dos diagnósticos².

QUAL O PREÇO A PAGAR?

O estudo de custo-efetividade com informações realísticas e microcusteio no SUS demonstrou um programa econômico, com previsão de redução nos gastos atuais⁵. Com todas essas evidências e conhecendo a nossa triste realidade, prontamente surge um dilema ético.

Assim, gestores federais, ao serem informados dos resultados em 2021, perceberam a magnitude da oportunidade e começaram a implementar ações visando modernizar o rastreamento. No entanto, os trabalhos foram interrompidos na transição política de janeiro de 2023, em que se preferiu reiniciar o processo, com novo estudo. Somente nesse período retrocedido devem ter ocorrido cerca de 10 mil mortes por esse tipo de câncer. Por outro lado, poderia ter sido pior, mas a vagarosidade central foi corrigida graças a uma iniciativa privada, que solicitou à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), em meados de 2023, a inclusão do teste de DNA-HPV.

Finalmente, em 07 de março de 2024, aconteceu oficialmente a inclusão do teste de HPV com genotipagem parcial ou ampliada no SUS⁴. Os testes precisam ser validados internacionalmente e aplicados em programa organizado. O prazo para disponibilização é de 180 dias.

Com base no estudo de Indaiatuba, é imperativo que haja:

1. Definição do sistema de registro e gerenciamento.
2. Estabelecimento de diretrizes e recomendações para a população em geral: fluxograma simples e factível.
3. Adequação da rede de laboratórios de biologia molecular e de citologia em base líquida, de preferência no mesmo local.
4. Logística de insumos na assistência na saúde e laboratórios.
5. Expansão da disponibilização de colposcopias e procedimentos excisionais;
6. Preparação dos centros oncológicos.
7. Planejamento e treinamentos locais.
8. Educação da população e dos profissionais do programa.

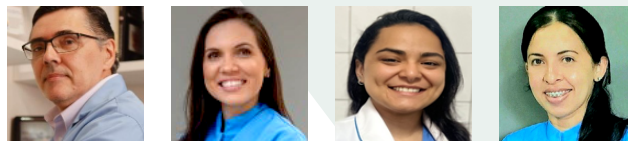
É crucial que o planejamento também considere:

1. Utilização de um programa “universal” apenas com teste de HPV primário, sem programas paralelos com citologia na mesma área geográfica.
2. Implementação gradual considerando estruturas já existentes.
3. Distribuir o agendamento pelos 5 anos de cada rodada.
4. Estabelecer coortes prioritárias da população geral.
5. Em paralelo, desenvolver estratégias adequadas (autocoleta, testes rápidos, testar e tratar e outras) para situações particulares, como populações com necessidades ou patologias específicas, ou em situações geográficas remotas.

Sabemos que somos vários “Brasis”, mas, de forma geral, o povo brasileiro é receptivo aos cuidados da saúde. Com a organização do novo programa adentraremos no rumo da erradicação do câncer de colo do útero. Não podemos mais retroceder!



REFERÊNCIAS

1. Teixeira JC, Vale DB, Bragança JF, Campos CS, Discacciati MG, Zeferino LC. Cervical cancer screening program based on primary DNA-HPV testing in a Brazilian city: a cost-effectiveness study protocol. *BMC Public Health*. 2020;20(1):576. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08688-4>
2. Teixeira JC, Vale DB, Campos CS, Bragança JF, Discacciati MG, Zeferino LC. Organization of cervical cancer screening with DNA-HPV testing impact on early-stage cancer detection: a population-based demonstration study in a Brazilian city. *Lancet Reg Health Am*. 2021;5:100084. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100084>
3. Teixeira JC, Vale DB, Discacciati MG, Campos CS, Bragança JF, Zeferino LC. Cervical cancer screening with DNA-HPV testing and precancerous lesions detection: a brazilian population-based demonstration study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2023;45(1):21-30. <https://doi.org/10.1055/S-0043-1763493>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 3, de 7 de março de 2024. Relatório para a sociedade com decisão final nº 441. Testagem molecular para detecção de HPV e para rastreamento do câncer do colo do útero. [Internet]. Brasília: Diário Oficial da União, 8 de março de 2024 [acessado em 10 maio 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/sociedade/20240803_ReSoc_441_testagem_molecular HPV1.pdf/view
5. Vale DB, Silva MT, Discacciati MG, Polegatto I, Teixeira JC, Zeferino LC. Is the HPV-test more cost-effective than cytology in cervical cancer screening? An economic analysis from a middle-income country. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251688>



Testes de detecção do HPV: importância e aplicabilidade

HPV Detection Tests: Importance and Applicability

José Eleutério Jr.^{1,2} , Renata Mírian Nunes Eleutério^{2,3} ,
Marina Helena da Silva Lopes^{3,4} , Maria Natalice Lima da Silva^{2,4} 

RESUMO

O Papilomavírus Humano (HPV) está associado a vários tipos de câncer, como os de colo uterino, vagina, vulva, pênis, ânus, cabeça e pescoço, além de causar verrugas genitais e não genitais, como a papilomatose laríngea recorrente. A biologia molecular permitiu a detecção do DNA do HPV, com subsequente investigação das proteínas E6 e E7, sintetizadas a partir dos oncogenes virais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere a pesquisa de HPV com genotipagem para rastreamento de câncer do colo uterino devido ao alto valor preditivo negativo do teste. No entanto, por causa da alta sensibilidade, um teste de triagem é necessário para identificar casos com maior chance de doença. Além do colo uterino, a genotipagem de HPV pode orientar o tratamento do câncer anal e de orofaringe. Em urologia, a detecção de HPV pode ajudar a evitar biópsias desnecessárias.

Palavras-chave: Papillomavirus Humano; testes de DNA para Papilomavírus Humano; sondas de DNA de HPV.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is linked to several types of cancer, including cervical, vaginal, vulvar, penile, anal, and head and neck cancers. It also causes genital and non-genital warts, such as recurrent laryngeal papillomatosis. Molecular biology has enabled the detection of HPV DNA, leading to further investigation of the E6 and E7 proteins, which are synthesized from the viral oncogenes. The World Health Organization (WHO) recommends HPV testing with genotyping for cervical cancer screening, due to the test's high negative predictive value. However, because of its high sensitivity, a secondary test is needed to identify cases with a higher likelihood of disease. Beyond cervical cancer, HPV genotyping can guide treatment for anal and oropharyngeal cancers. In urology, HPV detection can help avoid unnecessary biopsies.

Keywords: Human Papillomavirus Viruses; Human Papillomavirus DNA tests; DNA probes, HPV .

O Papilomavírus Humano (HPV) está associado aos cânceres de colo uterino, vagina, vulva, pênis, ânus, cabeça e pescoço e causa verrugas genitais e não genitais (incluindo a papilomatose laríngea recorrente). A partir da década de 1980 do século XX, houve grande aumento de estudos de biologia molecular com detecção do DNA do HPV. Posteriormente, foram acrescentados estudos de detecção de E6 e E7 (proteínas sintetizadas na célula) a partir de oncogenes E6 e E7 do vírus¹.

Chegou-se ao século XXI com grande conhecimento da biologia do HPV através de pesquisas biomoleculares. Entrementes, de grande importância foi a possibilidade de uso clínico dos testes de HPV, em especial os mais recentes, que permitem genotipagem².

Os fluxogramas e protocolos das associações médicas já trazem a genotipagem como instrumento a orientar condutas a serem seguidas. Em relação ao colo uterino, área melhor estudada, a Organização Mundial de Saúde (OMS)

¹Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.

²Laboratório Prof. Eleutério – Fortaleza (CE), Brasil.

³Centro Universitário Christus – Fortaleza (CE), Brasil.

⁴Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.

*Autor correspondente: prof.eleuterio@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

sugere o uso da pesquisa de HPV com genotipagem no rastreamento de câncer. Secundariamente, onde ainda se usa a citologia como rastreamento, o teste pode ser usado para casos de atipias de significado indeterminado (escamosas e glandulares) e como teste pós-tratamento².

Ainda considerado como ferramenta de rastreamento de câncer de colo uterino, a grande vantagem dos testes de DNA-HPV é seu alto valor preditivo negativo, ou seja, quando seu resultado é negativo, a chance de ter doença é praticamente nenhuma. Por outro lado, por ter uma alta sensibilidade, muitos dos casos positivos serão de latência viral, sem doença detectável. Assim, é necessário um teste de triagem, ou seja, que sejam identificados casos que tenham maior chance de ter doença. A própria identificação de genótipos 16, 18, 31, 33 e 45 pode ser uma abordagem; outra pode ser a citologia reflexa, uma vez que, embora tenha moderada sensibilidade, tem alta especificidade, em especial em mãos e olhos experientes³.

Entretanto, não só no colo uterino há possibilidade de genotipagem de HPV para ajudar em conduta. Em câncer de orofaringe, a presença de HPV, mesmo 16, é um bom fator de prognóstico. Parece estranho, mas é isso mesmo:

uma vez que os carcinomas escamosos são melhor diferenciados, em especial quando positivos para a proteína de supressão tumoral p16ink4a, há melhor resposta terapêutica¹.

O uso em urologia tem sido defendido principalmente para, em casos negativos, evitar biópsias desnecessárias em situações com suspeita de lesões HPV induzidas não neoplásicas ou para identificar casos associados ao HPV⁴, que são cerca de 60%. No entanto, não há consenso. O mesmo se dá em relação à região do ânus. Nesse caso, o uso de biologia molecular tem sido muito estudado, porém, a ferramenta pode não ser útil como rastreamento primário, mas, talvez, interessante em casos de citologia atípica. Entrementes, a Sociedade Internacional de Neoplasia Anal (IANS) publicou seu consenso sobre rastreamento de câncer anal em grupos de risco, em que se considera que a citologia, o teste de HPV com genotipagem e o co-teste (citologia + HPV) mostram performance aceitável⁵.

Os testes disponíveis na clínica são inúmeros e apresentam variadas conformações e sítios virais de identificação (Tabela 1).

Na Tabela 2 são sintetizadas as atuais indicações dos testes de DNA-HPV.

Tabela 1. Testes de DNA-HPV disponibilizados para uso clínico.

Nome comercial	Fabricante	Genotipagem
cobas® HPV	Roche	16 e 18; Sonda para mais 12 tipos.
Xpert® HPV	Cepheid	16 e 18/45; Sonda para mais 11 tipos.
BD Onclarity™ HPV	BD	16, 18, 31, 51 e 52 (individualmente); Sondas para 33/58, 35/39/68 (juntos) e para 56/59/66 (juntos).
Allplex™ HPV	Seegene	HPV 28: identifica individualmente 28 tipos de HPV: alto risco (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73 e 82) e de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 e 70). HPV 14: identifica individualmente 14 genótipos de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68).

Tabela 2. Indicações para o uso de testes de DNA-HPV.

Região	Indicação
Colo uterino	Rastreamento Teste de reflexo para citologia com células atípicas de significado indeterminado (ASC-US e AGC); LSIL em mulheres com mais de 40 anos; Pós-tratamento de lesão intraepitelial escamosa.
Pênis	Adjuvante a peniscopia para evitar biópsia desnecessária (não há consenso); Lesão suspeita de HPV não típica.
Orofaringe	Para identificar casos de câncer associados ao HPV com finalidade prognóstica.
Ânus	Rastreamento de câncer anal associado a citologia (não há consenso).

ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; AGC: células glandulares atípicas; LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.

REFERÊNCIAS

1. Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-associated diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(4):765-78. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.001>
2. Miranda WK, Eleutério Júnior J. Testes de amplificação de ácido nucleico - NAAT: aspectos práticos e perspectivas futuras. *Rev Bras Patol Trat Gen Inf.* 2020;4(3):36-39.
3. Eleutério Junior J, Sobreira SRD, Teixeira MS, Bezerra ED. Colo uterino: rastreio com autocoleta é seguro e viável?. *Rev Bras Patol Trat Gen Inf.* 2023;7(1):24-27.
4. Giraldo PC, Eleutério Jr J, Cavalcante DIM, Gonçalves AKS, Romão JAA, Eleutério RMN. The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137(1):88-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.12.026>
5. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer.* 2024;154(10):1694-1702. <https://doi.org/10.1002/ijc.34850>



Vacinação contra o HPV em crianças e jovens

HPV vaccination for children and adolescents

Adriana Bittencourt Campaner^{1*} 

RESUMO

A vacinação desempenha um papel crucial na redução do risco de doenças infecciosas, incluindo o câncer cervical associado ao Papilomavírus Humano (HPV), uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns. No Brasil, três vacinas licenciadas estão disponíveis para combater o HPV. Estudos destacam a importância de iniciar a vacinação antes do início da atividade sexual, proporcionando uma imunidade mais robusta e duradoura. Uma única dose da vacina HPV pode ser tão eficaz quanto duas ou três doses, de modo que a Organização Mundial de Saúde (OMS) faz recomendações de dose única até os 20 anos de idade. O Programa Nacional de Imunizações (PNI) e a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) adotaram essa recomendação para adolescentes de 9 a 14 anos no Brasil, com estratégias para alcançar aqueles não vacinados. Em suma, a vacinação precoce contra o HPV oferece proteção significativa contra o câncer cervical e outros associados ao vírus, com uma única dose sendo uma opção viável, especialmente quando administrada antes do início da atividade sexual.

Palavras chaves: vacinas; papillomavirus humano; crianças; jovens.

ABSTRACT

Vaccination plays a crucial role in reducing the risk of infectious diseases, including cervical cancer associated with the human papillomavirus (HPV), one of the most common sexually transmitted infections. In Brazil, three licensed vaccines are available to combat HPV. Studies emphasize the importance of initiating vaccination before the onset of sexual activity, providing a stronger and longer-lasting immunity. A single dose of the HPV vaccine can be as effective as two or three doses, leading to World Health Organization (WHO) recommendations for a single-dose regimen up to 20 years of age. The National Immunization Program (PNI) and the Brazilian Society of Immunizations (SBIM) have adopted this recommendation for adolescents aged 9 to 14 in Brazil, with strategies to reach those who are unvaccinated. In summary, early vaccination against HPV offers significant protection against cervical cancer and other virus-associated diseases, with a single dose being a viable option, especially when administered before the onset of sexual activity.

Keywords: vaccines; human papillomavirus viruses; children; teenager.

A vacinação é um método eficaz e de baixo custo para se reduzir o risco de doenças infecciosas, sendo que a implementação de diversos programas de vacinação universal controlou e erradicou significativamente muitas delas, afetando profundamente a saúde humana. Atualmente, existem vacinas humanas eficazes contra diversos patógenos, como os vírus, incluindo o Papilomavírus Humano (HPV).^{1,2}

A infecção genital por HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum em todo o mundo, envolvendo 75 a 80% de homens e mulheres de todas as idades¹. A infecção por esse vírus pode causar vários tipos de neoplasias invasoras, sendo que quase todos os casos de tumores do colo do útero estão associados a infecções por HPV, e, em nível mundial, registaram-se cerca de 604.000 novos casos de neoplasias do colo do útero e mais de 300.000

¹Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

*Autora correspondente: abcampaner@terra.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.



mortes relacionadas em 2020. Além disso, estima-se que a infecção por esse agente está também associada a aproximadamente 124.000 casos de câncer anal, orofaríngeo, peniano, vaginal e vulvar anualmente, além das verrugas anogenitais e de outras localizações^{1,2}.

A maior parte da população sexualmente ativa entrará em contato com o HPV em alguma fase de suas vidas, sendo que o uso de preservativos não reduz totalmente o risco de aquisição viral. Dessa maneira, a vacinação contra o HPV é uma das formas mais importantes de prevenção primária contra o câncer de colo uterino, bem como de outras localizações, impedindo, assim, a contaminação pelo vírus¹. Existem três vacinas HPV licenciadas no Brasil³:

- Bivalente – HPV2 (tipos 16 e 18): fabricada pela GSK. Foi licenciada em 2007 e teve a comercialização interrompida no Brasil em 2021.
- Quadrivalente – HPV4 (tipos 6, 11, 16 e 18): fabricada pela MSD. Está licenciada desde 2006, mesmo ano em que passou a ser oferecida pelos serviços privados de vacinação. Faz parte do calendário da rede pública desde 2014.
- Nonavalente – HPV9 (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58): fabricada pela MSD. Foi licenciada em 2017 e disponibilizada na rede privada em março de 2023.

Todas essas vacinas são compostas por partículas semelhantes a vírus (VLPs), dessa maneira, não são infectantes, mas capazes de induzir a formação de anticorpos neutralizantes em títulos altos. Essas vacinas estão entre as mais eficazes disponíveis em todo o mundo, com dados inequívocos que demonstram eficácia superior a 99% quando administradas em mulheres que não foram expostas a esses tipos específicos de HPV. Numerosos estudos vêm demonstrando a eficácia dessas vacinas contra vários resultados de doenças, incluindo infecção, verrugas anogenitais, lesões pré-cancerosas de vulva, vagina, colo uterino e ânus e, mais recentemente, neoplasias invasoras, principalmente a do colo uterino⁴. Nesse contexto, há evidências crescentes que sugerem que o momento do início da vacinação contra o HPV é um fator importante na eficácia delas.

Ensaio clínico pré-licenciamento demonstraram que a administração das vacinas antes do início da atividade sexual e da exposição potencial ao HPV ofereceria a maior proteção, visto que após a infecção viral o organismo dependeria do sistema imune para o *clearance* viral⁵. Dessa maneira, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização dos Estados Unidos (ACIP dos EUA) recomendam o início

da vacinação no início da adolescência (geralmente entre 9 e 14 anos), de preferência antes do início da atividade sexual^{6,7}. Diversos estudos também têm demonstrado que a administração das vacinas mais precocemente, em termos de faixa etária, resultaria em maior imunogenicidade e proteção mais duradoura do que sua utilização em idades mais velhas^{5,8,9}.

Nos últimos 10 anos diversos estudos realizados mostraram evidências robustas de que uma dose da vacina HPV pode fornecer proteção igual a duas ou três doses (a depender da idade) em áreas com altas coberturas vacinais. Tais resultados, somados às dificuldades enfrentadas por muitos países na incorporação da vacinação contra o HPV, motivaram a OMS, em 2022, após minuciosa análise de seu comitê técnico-científico, a adotar posicionamento favorável à adoção de um esquema vacinal de dose única da vacina HPV até 20 anos de idade; de duas doses, com intervalo de 6 meses, a partir de 21 anos; e de 3 doses para pessoas imunocomprometidas, deixando a critério dos países a adoção ou não dessa recomendação⁶.

Dessa maneira, a Câmara Técnica Assessora do Programa Nacional de Imunizações (PNI) recomendou ao Ministério da Saúde o seguimento da recomendação da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da OMS, passando a adotar a dose única da vacina HPV no Brasil, o que ocorreu a partir de março de 2024. Ressalta-se que a adoção da dose única de HPV no PNI será somente para os adolescentes de 9 a 14 anos, mantendo-se as recomendações para os demais grupos (imunossuprimidos e vítimas de violência sexual). Essa câmara técnica recomendou, ainda, a realização de estratégia de resgate de adolescentes até 19 anos, 11 meses e 29 dias para resgatar os não vacinados (aqueles com dose zero de vacina HPV), conforme Quadro 1¹⁰.

Em abril de 2024, após revisar estudos recentes que demonstraram que esquemas de duas ou três doses propiciam

Quadro 1. Esquema atual da vacinação contra HPV orientado pelo Programa Nacional de Imunizações e Sociedade Brasileira de Imunizações^{10,11}.

- Meninas e meninos de 9 a 14 anos: uma dose.
- Adolescentes de 15 a 19 anos nunca vacinados*: uma dose.
- Imunocomprometidos: três doses para pessoas de 9 a 45 anos.
- Pessoas de 9 a 45 anos vítimas de abuso sexual, não vacinadas ou incompletamente vacinadas: esquema previsto em bula para a faixa etária (duas doses de 9 a 14 anos ou três doses de 15 a 45 anos).

*Estratégia temporária de resgate para os que perderam oportunidade na idade recomendada.

imunogenicidade e proteção semelhantes contra lesões pré-neoplásicas para os adolescentes com mais de 14 anos, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) estendeu a faixa etária com recomendações de duas doses no calendário do adolescente. O esquema atual orientado pela SBIIm pode ser encontrado no Quadro 2¹¹.

Do exposto, conclui-se que a administração das vacinas contra o HPV para adolescentes antes do início da atividade sexual e da exposição potencial ao HPV ofereceria a maior proteção, além de maior imunogenicidade e proteção mais duradoura do que sua utilização em idades mais velhas.

REFERÊNCIAS

1. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, et al. An update on human papilloma virus vaccines: history, types, protection, and efficacy. *Front Immunol.* 2022;12:805695. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.805695>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendários de vacinação [Internet]. [acesso em 21 jun 2024]. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>
4. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD009069. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009069.pub3>
5. Ellingson MK, Sheikha H, Nyhan K, Oliveira CR, Niccolai LM. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(2):2239085. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2239085>

Quadro 2. Esquema atual da vacinação contra HPV orientado pela Sociedade Brasileira de Imunizações¹¹.

- Crianças e adolescentes de 9 a 19 anos, 11 meses e 29 dias: duas doses, com intervalo de seis meses.
- A partir de 20 anos de idade: três doses (0–1 a 2–6 meses).
- Imunocomprometidos: três doses, em qualquer idade.

A MSD, fabricante das vacinas HPV, mantém suas recomendações nas indicações e esquemas que estão na bula das vacinas.

6. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Wkly Epidemiol Rec.* [Internet] 2022;97(50):645-72. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>
7. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(32):698-702. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>
8. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(17):1793-802. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1625>
9. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA.* 2016;316(22):2411-21.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 41/2024 CGIC/DPNI/SVSA/MS. Atualização das recomendações da vacinação contra HPV no Brasil. [Internet]. 2024 [acesso em 21 jun 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-41-2024-cgici-dpni-svsa-ms>
11. Sociedade Brasileira de Imunizações. Informe SBIIm: esclarecimentos sobre as vacinas HPV. [Internet]. 2015 [acesso em 21 jun 2024]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/informe-sbim-esclarecimentos-vacinas-hpv-240415-v2.pdf>



Vacina HPV: benefícios da vacinação de mulheres tratadas por lesão intraepitelial cervical

HPV vaccine: benefits of vaccinating women treated for cervical intraepithelial lesions

Nilma Antas Neves^{1*} 

RESUMO

Desde 2006, as vacinas HPV bivalente e quadrivalente foram introduzidas no Brasil, inicialmente para mulheres até 26 anos, mas agora aprovadas para ambos os sexos, de 9 a 45 anos. Estudos mostraram sua eficácia em mulheres maduras e investigaram os benefícios da vacinação em pacientes com lesões prévias, como lesão intraepitelial de alto grau tratada com procedimento eletrocirúrgico com alça. Um estudo de 2018 evidenciou uma redução de 81,2% nas recidivas entre mulheres vacinadas após 30 dias do procedimento eletrocirúrgico com alça. Outro estudo revelou uma diminuição nas recidivas para mulheres vacinadas após 3 meses do tratamento. Em 2020, pesquisa na Lancet com mais de 21 mil mulheres apontou uma diminuição de 59% no risco de novas lesões cervicais após a vacinação, independentemente do tipo de HPV. A hipótese sugere que a vacinação bloqueia a infecção de novas células adjacentes às lesões, prevenindo a aquisição de novos tipos de HPV. A vacinação é benéfica para mulheres de todas as idades com lesões cervicais, sendo recomendado iniciar o mais rápido possível após o diagnóstico, junto ao tratamento indicado. Esses resultados destacam a importância da vacinação na prevenção de recidivas e no controle das lesões cervicais.

Palavras-chave: papillomavirus humano; imiquimode; tratamento.

ABSTRACT

Since 2006, the bivalent and quadrivalent HPV vaccines have been introduced in Brazil, initially for women up to 26 years old, but now approved for both sexes from 9 to 45 years old. Studies have shown their effectiveness in mature women and investigated the benefits of vaccination in patients with previous lesions, such as high-grade squamous intraepithelial lesions treated with loop electrosurgical excision procedure (LEEP). A 2018 study evidenced an 81.2% reduction in recurrences among vaccinated women after 30 days of LEEP. Another study revealed a decrease in recurrences for vaccinated women after three months of treatment. In 2020, research in The Lancet with over 21,000 women indicated a 59% decrease in the risk of new cervical lesions after vaccination, regardless of the HPV type. The hypothesis suggests that vaccination blocks the infection of new cells adjacent to the lesions, preventing the acquisition of new HPV types. Vaccination is beneficial for women of all ages with cervical lesions, and it is recommended to start as soon as possible after diagnosis, along with the indicated treatment. These results underscore the importance of vaccination in preventing recurrences and controlling cervical lesions.

Keywords: human papillomavirus viruses; imiquimod; treatment.

¹Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana – Salvador (BA), Brasil.

*Autora correspondente: nilmaantasneves@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

A partir de 2006, as vacinas HPV bivalente e quadrivalente foram comercializadas no Brasil. Inicialmente, foram liberadas em bula para mulheres até 26 anos, porque originalmente as pesquisas foram realizadas com mulheres até essa idade, mas os estudos avançaram e demonstraram que as vacinas são imunogênicas, com alta produção de anticorpos, eficazes e seguras para mulheres maduras. Atualmente, dispomos das vacinas HPV quadrivalente e nonavalente; em suas bulas já constam a liberação para ambos os sexos, de 9 a 45 anos¹⁻³.

As pesquisas também avançaram no sentido de avaliar se pacientes que estavam ou tinham história prévia de lesão intraepitelial tinham benefícios em serem vacinadas. A partir de 2012, estudos começaram a ser publicados demonstrando que a vacinação contra HPV em pacientes que realizaram procedimento eletrocirúrgico com alça (LEEP) do colo por lesão intraepitelial (LIE) de alto grau estava associada à diminuição de recidivas¹⁻³.

Um desses estudos, prospectivo, caso-controle, publicado em 2018, avaliou 536 mulheres que foram submetidas a tratamento de LIE alto grau com LEEP. Metade das mulheres foi vacinada com a vacina HPV quadrivalente após 30 dias do LEEP, e a outra metade não foi vacinada. Elas foram acompanhadas com citologia, colposcopia e teste DNA-HPV; observaram-se apenas dois casos de recidivas no grupo vacinado e 11 casos no grupo não vacinado, o que significa uma redução de 81,2% nas recidivas, independentemente do tipo causal de HPV. Outro estudo publicado em 2018 avaliou dois grupos de mulheres tratadas para LIE de baixo e alto grau, em que a metade delas foi vacinada com a vacina quadrivalente após 3 meses do LEEP e somente se estivessem negativas para teste DNA-HPV. Esse grupo de mulheres vacinadas apresentou 3,4% de recidivas, enquanto o grupo não vacinado apresentou 13,5%¹.

Em 2020, na revista *Vaccine*, Jentschke et al.⁴ publicaram um estudo com pouco mais de 21 mil mulheres, que demonstrou redução significativa de 59% do risco de desenvolvimento de novas lesões intraepiteliais cervicais de grau 2+ após a vacinação contra o HPV, independentemente do tipo de HPV. A análise dependente da idade

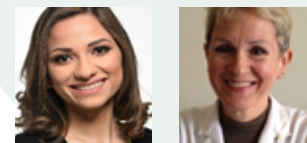
não mostrou diferenças entre mulheres com menos de 25 anos e mulheres com idade superior.²

Não houve diferença significativa entre os grupos que fizeram vacinação antes ou depois da conização. A hipótese acerca da redução das recidivas no grupo de mulheres vacinadas após o tratamento é que os altos níveis de anticorpos produzidos pela vacinação fariam bloqueio dos novos vírions completos antes que eles infectassem novas células adjacentes à lesão tratada. A vacinação de mulheres infectadas por HPV também tem como benefício a prevenção da aquisição de novos tipos virais¹⁻⁶.

Dessa forma, fica claro que há benefício da vacinação contra HPV em mulheres de qualquer idade e que estejam com lesão intraepitelial cervical. Elas devem realizar o tratamento indicado e tomar a vacina contra o HPV. O momento para iniciarmos a vacinação ainda não está totalmente estabelecido, mas atualmente recomenda-se a primeira dose o mais rápido possível após o diagnóstico¹⁻⁶.

REFERÊNCIAS

1. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 2018;151(2):229-34. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.033>
2. Karita HCS, Hauge K, Magaret A, Mao C, Schouten J, Grieco V, et al. Effect of human papillomavirus vaccine to interrupt recurrence of vulvar and anal neoplasia (VIVA): a trial protocol. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):e190819. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0819>
3. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(6):1205-10. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4926-y>
4. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(41):6402-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.055>
5. Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, Kesic V, Niemenen P, Redman CW, et al. Human papillomavirus vaccination: The ESGO-EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. *Eur J Cancer*. 2019;116:21-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.032>
6. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, Kontopantelis E, Palaia I, Perniola G, et al. Adjuvant HPV vaccination to prevent recurrent cervical dysplasia after surgical treatment: a meta-analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):410. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050410>



Vacinação para homens que fazem sexo com homens

Vaccination for men who have sex with men

Bruna Leticia Souza Taveira¹ , Rita Maira Zanine^{1*} 

RESUMO

O papilomavírus humano (HPV) possui mais de 200 subtipos, alguns dos quais podem causar lesões neoplásicas na região anogenital. Embora o câncer anal seja mais comum em mulheres, é particularmente elevado em homens que fazem sexo com homens (HSHs), especialmente os que têm HIV e praticam sexo anal receptivo. A vacinação contra o HPV é recomendada preferencialmente para crianças de até 9 anos e adolescentes a partir dos 12 anos, antes do início da vida sexual, podendo ser estendida até os 26 anos. Entretanto, dados sobre a vacinação de HSH acima de 26 anos são limitados. A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) recomenda a vacinação de HSHs até os 45 anos. O Programa Nacional de Imunização (PNI) contempla até essa idade apenas pacientes imunossuprimidos e vítimas de violência sexual. A vacinação populacional entre 26 e 45 anos não é considerada custo-efetiva, por causa da redução da sua eficácia depois dos 26 anos. E profissionais de saúde têm papel crucial na orientação sobre a vacinação, especialmente para HSHs, preferencialmente até 26 anos.

Palavras-chave: homossexual; papillomavirus humano; vacinas.

ABSTRACT

Human Papillomavirus (HPV) has over 200 subtypes, some of which can cause neoplastic lesions in the anogenital region. While anal cancer is more common in women, it is particularly prevalent among Men Who Have Sex with Men (MSM), especially those with HIV and those who practice receptive anal sex. HPV vaccination is recommended primarily for children and adolescents from the age of 9, before the onset of sexual activity, and can be extended up to 26 years old. However, data on vaccinating MSM over the age of 26 are limited. The Brazilian Society of Immunizations (SBIIm) recommends vaccinating MSM up to 45 years old. The National Immunization Program (PNI) includes this age group only for immunosuppressed patients and victims of sexual violence. Population-wide vaccination for those aged between 26 and 45 years is not considered cost-effective due to decreased efficacy after 26 years old. Health professionals play a crucial role in advising on vaccination, especially for MSM, preferably up to 26 years old.

Keywords: homosexual; human papillomavirus viruses; vaccines.

O papilomavírus humano (HPV) possui mais de 200 subtipos, alguns com tropismo pela pele queratinizada da região anogenital e pela mucosa do trato genital, podendo infectar pênis, bolsa escrotal, períneo, ânus, vulva, vagina e cérvix uterina, causando condilomas ou lesões neoplásicas nessas áreas¹.

Apesar de o câncer anal ser mais prevalente em mulheres, sabemos que sua incidência pode ser particularmente

elevada em homens que fazem sexo com homens (HSHs), principalmente os que convivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os que são receptivos ao sexo anal.

Dados da literatura sugerem que HSHs apresentam quase três vezes mais chance de serem positivos para algum dos subtipos de HPV cobertos pela vacina nonavalente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) em comparação com homens estritamente heterossexuais (HHs) — 37,9 *versus*

¹Universidade Federal do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

*Autora correspondente: ritazanine@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

13,1%, a despeito do fato de HSHs serem mais propensos a utilizar preservativo em todas as relações sexuais (45,7 *versus* 33,8% HHs)².

A maioria das entidades são unânimes ao recomendar a vacinação preferencialmente em crianças e adolescentes de ambos os sexos, independentemente de orientação sexual ou identidade de gênero, a partir dos 9 anos, portanto antes do início da vida sexual. A imunização pode se estender até os 26 anos, se necessário³.

São escassos os dados de vacinação com recorte da população de HSHs, especialmente abrangendo pacientes com mais de 26 anos, mas um estudo apenas com HSHs até essa idade demonstrou eficácia de 77,5% na proteção contra neoplasia intraepitelial anal (AIN). Já para HSHs com 27 anos ou mais, que vivem com HIV, dois estudos randomizados não conseguiram mostrar proteção contra AIN associada à vacina⁴.

Dados de um trabalho escocês em 2018, sobre vacinação oportunista de HSHs até 45 anos, independentemente do *status* sorológico para HPV no momento da imunização, demonstrou aceitação moderada da vacinação, atingindo cobertura de quase 65% na primeira dose. Outro estudo, este realizado na França, revelou baixa cobertura vacinal de HSHs — apenas 18% da população em idade-alvo vacinada.

O principal motivo desse resultado, como elencado pelos trabalhos, foi a falta de orientação e prescrição por parte dos profissionais de saúde. No estudo francês, apenas 10% da população-alvo recebeu recomendação do médico da família para se vacinar, mas questionada se receberia o imunizante se houvesse recomendação médica, 80% mostrou-se disposta a se vacinar^{4,5}.

Algumas organizações, como a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), defendem a aplicação da vacina contra o HPV para HSHs até 45 anos, idade-limite para a qual a vacina Gardasil® é recomendada para

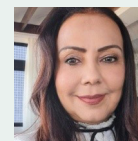
as demais populações. Atualmente, o PNI contempla até essa idade, para ambos os sexos, somente pacientes imunossuprimidos (transplantados de órgãos sólidos, oncológicos e com HIV/AIDS) e vítimas de violência sexual, no esquema de três doses da vacina quadrivalente (subtipos 6, 11, 16 e 18).

Entretanto, pela redução da eficácia da vacina depois da idade-alvo, principalmente 26 anos, outras entidades defendem que, apesar de haver certo benefício individualmente, a distribuição populacional da vacina entre 26 e 45 anos não é custo-efetiva, portanto, não é recomendada³.

Assim sendo, reforça-se o papel dos profissionais de saúde na orientação sobre a vacina e sua prescrição para toda a população-alvo, especialmente pessoas com maior risco de desenvolver lesões, como HSHs, preferencialmente até 26 anos, considerando sua maior eficácia, como demonstram estudos.

REFERÊNCIAS

1. Tilston P. Anal human papillomavirus and anal cancer. *J Clin Pathol*. 1997;50(8):625-34. <https://doi.org/10.1136/jcp.50.8.625>
2. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis*. 1998;177(2):361-7. <https://doi.org/10.1086/514194>
3. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Smith RA, Fontham ETH; American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(4):274-280. <https://doi.org/10.3322/caac.21616>
4. Meites E, Wilkin TJ, Markowitz LE. Review of human papillomavirus (HPV) burden and HPV vaccination for gay, bisexual, and other men who have sex with men and transgender women in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):2016007. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2016007>
5. Pollock KG, Wallace LA, Wigglesworth S, McMaster D, Steedman N. HPV vaccine uptake in men who have sex with men in Scotland. *Vaccine*. 2019;37(37):5513-4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.081>



Vacinação contra HPV para vítimas de abuso sexual, indivíduos imunocomprometidos e transplantados

Vaccination for sexual abuse victims, immunocompromised individuals, and transplant recipients

Ana Katherine Gonçalves^{1*} 

RESUMO

A vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) é crucial para prevenir infecções e diversos tipos de câncer, incluindo cervical, anal, vulvar, vaginal, peniano e alguns cânceres de cabeça e pescoço. Diretrizes de vacinação variam para grupos específicos, como vítimas de abuso sexual, indivíduos imunocomprometidos e transplantados. Para vítimas de abuso sexual, a vacinação é essencial pelo alto risco de exposição ao HPV, protegendo contra o desenvolvimento de cânceres relacionados. Indivíduos imunocomprometidos, como os com HIV/AIDS, têm maior risco de infecção por HPV e complicações, embora em alguns casos a eficácia da vacinação não tenha sido plenamente demonstrada. Transplantados, apesar da possível redução na eficácia da vacina por conta da supressão imunológica, também se beneficiam da vacinação para prevenir infecções e cânceres relacionados. A vacinação é mais eficaz quando administrada antes da exposição ao vírus. Assim, é importante seguir as diretrizes específicas para idade e condição médica, além de continuar com exames de rastreamento regularmente após a vacinação.

Palavras-chave: papillomavirus humano; vacinas; câncer.

ABSTRACT

Vaccination against HPV is crucial in preventing infections and various types of cancer, including cervical, anal, vulvar, vaginal, penile, and some head and neck cancers. Vaccination guidelines vary for specific groups, such as victims of sexual abuse, immunocompromised individuals, and transplant recipients. For sexual abuse victims, vaccination is essential due to the high risk of HPV exposure, protecting against the development of related cancers. Immunocompromised individuals, such as those with HIV/AIDS, have a higher risk of HPV infection and complications, although in some cases, the effectiveness of vaccination has not been fully demonstrated. Transplant recipients, despite a possible reduction in vaccine efficacy due to immune suppression, also benefit from vaccination to prevent infections and related cancers. Vaccination is most effective when administered before virus exposure. Therefore, it's important to follow specific guidelines for age and medical condition, as well as continue regular screening exams after vaccination.

Keywords: human papillomavirus viruses; vaccines; cancer.

INTRODUÇÃO

A vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) é crucial para prevenir infecções por esse vírus, que podem causar verrugas genitais, lesões pré-cancerosas

e cânceres, como o câncer cervical, anal, vulvar, vaginal, peniano e alguns cânceres de cabeça e pescoço^{1,2}. As diretrizes de vacinação variam de acordo com o grupo de pessoas, como vítimas de abuso sexual, indivíduos

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Natal (RN), Brasil.

*Autora correspondente: anakatherine_ufrnet@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

imunocomprometidos e transplantados. A seguir serão detalhadas as recomendações para cada grupo.

VÍTIMAS DE ABUSO SEXUAL

A incidência e a prevalência de abuso sexual na infância são quase certamente subestimadas. Resultados de um estudo na Austrália¹ sugerem que experiências sexuais indesejadas com contato genital na adolescência aumentam o risco de câncer cervical. Além disso, o início precoce da atividade sexual é um forte fator de risco para esse tipo de câncer. Esse efeito pode ser devido ao maior risco de carreamento prolongado de HPV de alto risco como resultado de contato genital anterior em jovens mulheres, ou uma vulnerabilidade específica do epitélio cervical durante um período crítico de desenvolvimento. Globalmente, cerca de 5 a 10% das meninas e de 1 a 5% dos meninos são expostos, na infância, a abuso sexual penetrante³. Dados preliminares de questionários de 398 mulheres com idades entre 16 e 25 anos em Victoria, Austrália, que sofreram abuso sexual na infância, mostraram que o contato genital com pênis no momento do abuso era comum (32%) — a idade média no momento do abuso foi de 12 anos¹. Certamente, traumas cervicais ou vaginais resultantes de relações sexuais forçadas colocam essas mulheres em alto risco de infecção. Além disso, a vulnerabilidade epitelial de colos imaturos poderia acelerar a aquisição e o carreamento persistente de HPV¹. Pessoas que sofreram abuso sexual na infância têm mais probabilidade de se envolver em comportamentos de risco associados ao câncer cervical. Em razão do alto risco de exposição ao HPV, é essencial que as vítimas de abuso sexual sejam vacinadas contra esse vírus¹.

Recomenda-se que essas pessoas sejam vacinadas conforme as diretrizes de vacinação para sua faixa etária e sexo. A vacinação é uma medida preventiva importante para proteger contra o desenvolvimento de cânceres relacionados ao HPV¹.

IMUNOCOMPROMETIDOS

Indivíduos imunocomprometidos, como aqueles com HIV/AIDS ou que estejam recebendo tratamentos imunossupressores, têm um risco aumentado de infecção por HPV e desenvolvimento de doenças relacionadas a esse vírus^{1,4}.

A eficácia da vacinação contra o HPV na citologia anormal e pré-câncer cervical em indivíduos imunossuprimidos/

imunocomprometidos foi descrita em dois estudos dos Estados Unidos, um em jovens infectados pelo HIV perinatalmente e outro em mulheres imunossuprimidas. Nenhum dos estudos demonstrou eficácia da vacina. Além disso, nenhum dos estudos relatou o tempo de acompanhamento para os resultados obtidos. Silverberg⁵ também não especificou as doses da vacina ou o momento da vacinação em relação à avaliação dos resultados, nem estratificou, com base no mecanismo subjacente de imunossupressão, que na população estudada incluía infecção pelo HIV anterior, transplante de órgão sólido ou uma prescrição recente de medicação imunossupressora⁴.

Entretanto, a vacinação tem sido recomendada para esses indivíduos em todo mundo, pois acredita-se que pode ajudar a prevenir infecções por HPV e reduzir o risco de complicações, como o desenvolvimento de cânceres^{1,4}.

No entanto, a resposta imunológica à vacina pode ser reduzida em pessoas imunocomprometidas; portanto, é importante discutir as opções de vacinação com um profissional de saúde^{1,4}.

TRANSPLANTADOS

Indivíduos que passaram por um transplante de órgão têm um sistema imunológico suprimido em razão da terapia imunossupressora necessária para prevenir a rejeição do órgão transplantado^{1,6}.

A vacinação contra o HPV é recomendada para transplantados, pois eles também têm um risco aumentado de infecção por esse vírus e desenvolvimento de cânceres relacionados a ele^{1,6}.

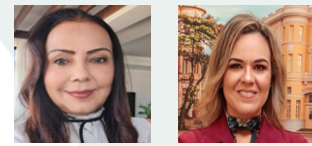
Assim como nos casos de imunocomprometidos, a eficácia da vacina pode ser reduzida em transplantados em razão da supressão imunológica, mas ainda é recomendada como medida preventiva^{1,6}.

A imunogenicidade da vacina nonavalente para o HPV (9Vhpv) mostrou-se elevada para pessoas vivendo com HIV, porém mostrou-se moderadamente eficaz nos indivíduos transplantados⁶.

É importante ressaltar que a vacinação contra o HPV é mais eficaz quando administrada antes da exposição ao vírus, portanto é recomendado que esses grupos sejam vacinados conforme as diretrizes de vacinação específicas para sua condição médica e idade. Além disso, mesmo após a vacinação, é essencial que essas pessoas continuem a fazer exames de rastreamento regularmente, conforme recomendado por seus profissionais de saúde^{1,6}.

REFERÊNCIAS

1. Garland SM, Subasinghe AK, Jayasinghe YL, Wark JD, Moscicki AB, Singer A, et al. HPV vaccination for victims of childhood sexual abuse. *Lancet*. 2015;386(10007):1919-20. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00757-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00757-6)
2. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion Summary, Number 809. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):435-6. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004001>
3. Jayasinghe YL, Sasongko V, Lim RW, Grover SR, Tabrizi SN, Moore EE, et al. The association between unwanted sexual experiences and early-onset cervical cancer and precancer by age 25: a case-control study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(7):774-87. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.5742>
4. Goodman E, Reuschenbach M, Kaminski A, Ronnebaum S. Human papillomavirus vaccine impact and effectiveness in six high-risk populations: a systematic literature review. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(9):1543. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091543>
5. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, Chao CR, Gregorich SE, Huchko MJ, et al. Effectiveness of 'catch-up' human papillomavirus vaccination to prevent cervical neoplasia in immunosuppressed and non-immunosuppressed women. *Vaccine*. 2020 Jun 15;38(29):4520-23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.004>
6. Boey L, Curinckx A, Roelants M, Derdelinckx I, Van Wijngaerden E, Munter P, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine in solid organ transplant recipients and adults infected with human immunodeficiency virus (HIV). *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e661-71. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1897>



Esquema de vacinação para HPV em uma, duas ou três doses

HPV vaccination schedule in one, two, or three doses

Ana Katherine Gonçalves^{1*} , Maria Carolina Pessoa Valença Rygaard² 

RESUMO

Embora vários países tenham adotado uma estratégia de vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) com dose única, muitos outros países continuam a incluir múltiplas doses em seus programas de vacinação. Existem razões éticas para a transição para uma estratégia de dose única. A estratégia de vacinação contra o HPV com dose única promove a equidade em duas dimensões: equidade vacinal e equidade em saúde. A adoção de uma estratégia de dose única reduz a pressão sobre o suprimento de vacinas, diminui os custos do programa e facilita a distribuição. Essa mudança facilita a aquisição e a implementação dos programas de vacinação e o alcance de pessoas ou populações de difícil acesso. Um menor número de casos de doenças relacionadas ao HPV, decorrente de uma maior distribuição de vacinas, reduz o impacto sobre as mulheres, que estão em maior risco de doenças relacionadas ao HPV ou que atuam como cuidadoras, impedindo-as de acessar oportunidades que contribuem para seu empoderamento. Portanto, a busca pela estratégia de programa de vacinação contra o HPV com dose única é eticamente desejável.

Palavras-chave: papillomavirus humano; vacinas; esquema de imunização.

ABSTRACT

Although several countries have adopted a single-dose human papillomavirus (HPV) vaccination strategy, many other countries continue to include multiple doses in their vaccination programmes. There are ethical reasons for the transition to a single-dose strategy. A single-dose HPV vaccination strategy promotes equity in three dimensions: vaccine equity and health equity. Adopting a single-dose strategy reduces pressure on vaccine supply, lowers programme costs, and is easier to distribute. This change facilitates vaccine procurement and implementation programmes, as well as helps reaching hard-to-access people or populations. A lower number of cases of HPV-related diseases that stem from greater vaccine distribution reduces the burden on women, who are at a higher risk of HPV-related disease or who act as caregivers, which prevents them from accessing opportunities that contribute to their empowerment. Thus, pursuing the single-dose HPV vaccination programme strategy is ethically desirable.

Keywords: human papillomavirus viruses; vaccines; immunization schedule.

Para garantir que todos tenham acesso às vacinas, programas de apoio especificamente voltados para populações marginalizadas devem ser criados. O acesso equitativo é crítico no caso das vacinas contra o papilomavírus humano (HPV), pois elas desempenham um papel crucial na redução das disparidades em saúde. Melhorar as

estratégias para aumentar as taxas de vacinação em áreas carentes é essencial para facilitar a vacinação de meninas^{1,2}.

No que diz respeito ao aumento das taxas de vacinação, é necessário equilibrar os direitos individuais, as prioridades de saúde pública e as considerações de justiça social. Recomenda-se que as agências envolvidas coordenem

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Natal (RN), Brasil.

²Universidade de Pernambuco – Recife (PE), Brasil.

*Autora correspondente: anakatherine_ufrnet@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

seus esforços para garantir um acesso justo e igualitário à vacinação contra o HPV. Quaisquer atrasos adicionais no aumento da cobertura da população-alvo podem levar à contínua perda de vidas por doenças evitáveis e representar um ônus financeiro significativo para o sistema de saúde^{1,2}.

Embora diversos países tenham adotado uma estratégia de vacinação contra o HPV com dose única, muitos outros ainda mantêm programas que incluem múltiplas doses. A transição para uma estratégia de dose única pode ser justificada por várias razões éticas^{1,2}.

Primeiramente, uma estratégia de vacinação contra o HPV com dose única pode promover a equidade em três dimensões principais: equidade vacinal, equidade em saúde e equidade de gênero^{1,2}.

No que diz respeito à equidade vacinal, a adoção de uma dose única alivia a pressão sobre o suprimento global de vacinas, permitindo uma distribuição mais ampla e eficiente. Isso é especialmente crucial em contextos em que os recursos são limitados e a logística de distribuição é desafiadora. Com menos doses necessárias, os programas de vacinação podem alcançar um maior número de pessoas, ampliando a cobertura vacinal e garantindo que mais indivíduos sejam protegidos contra o HPV¹⁻⁷.

Em termos de equidade em saúde, a simplificação do esquema de vacinação facilita a implementação de programas de imunização, tornando-os mais acessíveis para populações de difícil acesso, como comunidades rurais ou marginalizadas¹⁻⁷.

A redução no número de doses necessárias significa menos visitas aos pontos de vacinação, o que é particularmente benéfico para pessoas que enfrentam barreiras de transporte ou custos associados ao deslocamento¹⁻⁷.

A equidade de gênero também é significativamente impactada por esta mudança. Mulheres são desproporcionalmente afetadas por doenças relacionadas ao HPV, tanto diretamente, pelo risco de desenvolver câncer cervical, quanto indiretamente, pelo papel de cuidadoras que muitas vezes assumem. Ao reduzir o número de casos de doenças relacionadas ao HPV através de uma maior distribuição de vacinas, diminui-se o fardo sobre as mulheres, permitindo que elas tenham mais oportunidades de se dedicar a atividades que promovam seu empoderamento pessoal e econômico¹⁻⁷.

Portanto, perseguir uma estratégia de vacinação contra o HPV com dose única não é apenas uma questão de eficiência e praticidade, mas também uma questão de justiça social. A implementação de um programa de dose única é eticamente desejável, pois facilita a equidade vacinal, melhora a equidade em saúde e promove a equidade de

gênero, resultando em benefícios amplos e significativos para a sociedade como um todo¹⁻⁷.

A vacinação contra o HPV pode ser administrada em diferentes esquemas de doses, dependendo da idade da pessoa e das recomendações específicas de saúde. Aqui estão as situações comuns para cada esquema de doses²⁻⁷:

UMA DOSE

Algumas campanhas de vacinação podem optar por um esquema de uma dose para simplificar a logística e aumentar a cobertura vacinal, especialmente em contextos em que é difícil garantir que as pessoas retornem para doses subsequentes. A efetividade de uma única dose ainda está sendo estudada e, em alguns casos, pode ser considerada para certas faixas etárias ou populações com base em novas evidências científicas²⁻⁷.

DUAS DOSES

O esquema de duas doses é geralmente recomendado para meninas e meninos que iniciam a vacinação contra o HPV entre 9 e 14 anos. Nesse caso, a segunda dose é administrada de 6 a 12 meses após a primeira. Este esquema é eficaz para criar uma resposta imunológica robusta em pré-adolescentes e adolescentes jovens²⁻⁷.

TRÊS DOSES

O esquema de três doses é recomendado para indivíduos que iniciam a vacinação contra o HPV a partir dos 15 anos ou para aqueles com o sistema imunológico comprometido. Neste caso, a segunda dose é administrada um ou dois meses após a primeira, e a terceira dose é administrada seis meses após a primeira dose. Esse esquema garante uma proteção adequada e completa para esses grupos.

Esses esquemas de vacinação ajudam a prevenir infecções por HPV, que estão associadas a diversos tipos de câncer, incluindo o câncer do colo do útero. A adesão ao esquema recomendado é crucial para garantir a máxima proteção²⁻⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A medicina preventiva está passando por uma transformação significativa devido aos avanços contínuos na tecnologia das vacinas contra o HPV. Pesquisadores estão ativamente otimizando os esquemas de vacinação para garantir a máxima eficácia e proteção a longo prazo.

Além disso, estão explorando estratégias para expandir a cobertura de genótipos, visando desenvolver vacinas que protejam contra uma gama mais ampla de cepas de HPV. Esforços também estão sendo feitos para superar as barreiras de acesso à vacina, especialmente em ambientes com recursos limitados, a fim de garantir a distribuição e utilização equitativa dessas vacinas que salvam vidas.

REFERÊNCIAS

1. Mercuri M, Hackett K, Barnabas RV, Emerson CI. Evaluation of a single-dose HPV vaccine strategy for promoting vaccine, health, and gender equity. *Lancet Infect Dis.* 2024;51473-3099(24)00227-5. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00227-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00227-5)
2. González-Rodríguez JC, Cruz-Valdez A, Madrid-Marina V. Cervical cancer prevention by vaccination: review. *Front Oncol.* 2024;14:1386167. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1386167>
3. World Health Organization. Cervical cancer. [Internet]. 2024 [cited 2024 May 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
4. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *NEJM Evid.* 2022;1(5):EVIDoa2100056. <https://doi.org/10.1056/evidoa2100056>
5. Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccine schedule and dosing. [Internet]. 2021 [cited 2024 May 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/schedules-recommendations.html>
6. Spencer JC, Spees LP, Biddell CB, Odebunmi OO, Ilyasova AA, Yanguela J, et al. Inclusion of marginalized populations in HPV vaccine modeling: a systematic review. *Prev Med.* 2024;182:107941. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.107941>
7. Whitworth HS, Mounier-Jack S, Choi EM, Gallagher KE, Howard N, Kelly H, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to multidose vaccination regimens or no vaccination: An updated systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine X.* 2024;19:100486. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2024.100486>



Biofilme fúngico: uma barreira implacável à cura da candidíase vulvovaginal em pacientes pós-radioterapia do câncer cervical

Fungal biofilm: a relentless barrier to the cure of vulvovaginal candidiasis in post-radiotherapy cervical cancer patients

Rafael Bispo Paschoalini^{1*} , Mateus Bach Santa Catarina¹ , Heloisa Waligora de Carvalho Lages² , Maria Luiza Nogueira Dias Genta¹ 

RESUMO

Candidíases persistentes constituem um desafio na clínica ginecológica, sobretudo quando associadas a formas de *Cândida não-albicans*, de modo a apresentarem resistência a tratamentos rotineiros. A formação de biofilmes fúngicos recentemente descrita para esses micro-organismos dificulta sobremaneira a ação dos antimicrobianos, de modo a acentuar a manutenção de um microambiente de resistência. Em pacientes tratadas de câncer do colo uterino com radioterapia, o efeito de radiação reduz os mecanismos locais de defesa, acentuando a patogenicidade do quadro e sua persistência. Sugere-se que as formas prevalentes de blastoconídeos sugestivos de formas *não-albicans* sejam referidas no exame de Papanicolaou. Ainda que o método apresente baixa sensibilidade e especificidade para confirmação de micro-organismos, o quadro persistente pode ser identificado, como no presente caso, alertando para a terapêutica vigorosa, principalmente em ambiente hospitalar e centros oncológicos, prevenindo a formação de biofilmes.

Palavras-chave: candidíase; teste de Papanicolaou; biofilmes.

ABSTRACT

Persistent candidiasis is a challenge for gynecological clinics, especially when associated with non-*albicans* *Candida*, as it is resistant to routine treatments. The formation of fungal biofilms recently described for those microorganisms greatly prevents the action of antimicrobials, accentuating the maintenance of a resistant microenvironment. The radiation effect decreases local defense mechanisms in patients treated for cervical cancer with radiotherapy, which enhances the pathogenicity and infection persistence. Persistent forms of blastoconidia suggestive of non-*albicans* forms should be reported on the Pap test. Even though the method presents low sensitivity and specificity for confirming microorganisms, the persistent condition can be referred, as it was related in our case, warning clinicians to apply vigorous therapy, especially in hospital environments and cancer centers, preventing the formation of fungal biofilms.

Keywords: candidiasis; Papanicolaou test; biofilms.

¹Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas – São Paulo (SP), Brasil.

*Autor correspondente: rafael.paschoalini@hc.fm.usp.br

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

INTRODUÇÃO

A radiação do colo uterino é o tratamento utilizado para CEC com estádios superiores a pT1b2 / FIGO IB2 do colo uterino. O tratamento, baseado na radioterapia pélvica, induz alterações atróficas do epitélio cervico-vaginal que predisõem à redução da microbiota de lactobacilos, menor atividade da resposta inata e de apresentação de antígenos, entre outros mecanismos, favorecendo a colonização por formas patogênicas de *Candida não-albicans*.

RELATO DO CASO

Paciente com CEC colo uterino estágio IVa (invasão parametrial em RNM, linfonodomegalia inguinal e fistula), tratada com quimiorradioterapia concomitante em 2016, apresentou duas citologias de seguimento com *Candida não-albicans* referidas nos achados do exame de Papanicolaou (jun/23 e fev/24), com alterações inflamatórias, reatividade por radiação e resultado Negativo para lesões intraepiteliais ou malignidade (NILM).

As formas fúngicas foram identificadas em esfregaços convencionais corados em Papanicolaou, evidenciando as estruturas leveduriformes discretamente arredondadas e com tênue halo claro quando sobrepostas ao citoplasma de células escamosas nos dois exames (Figuras 1A e B).

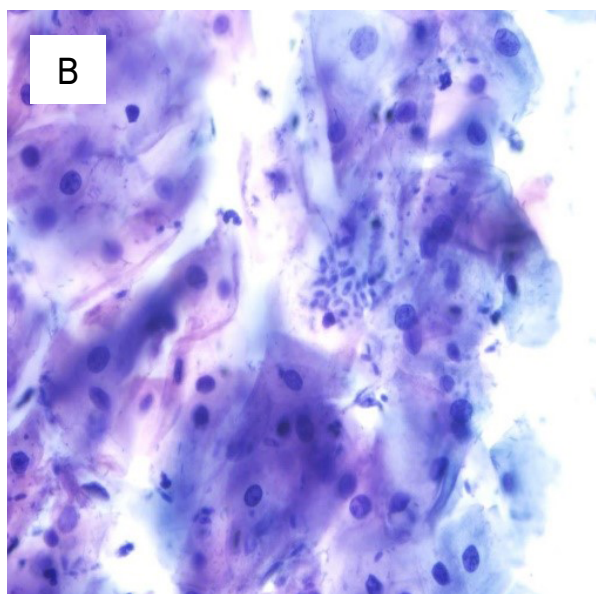
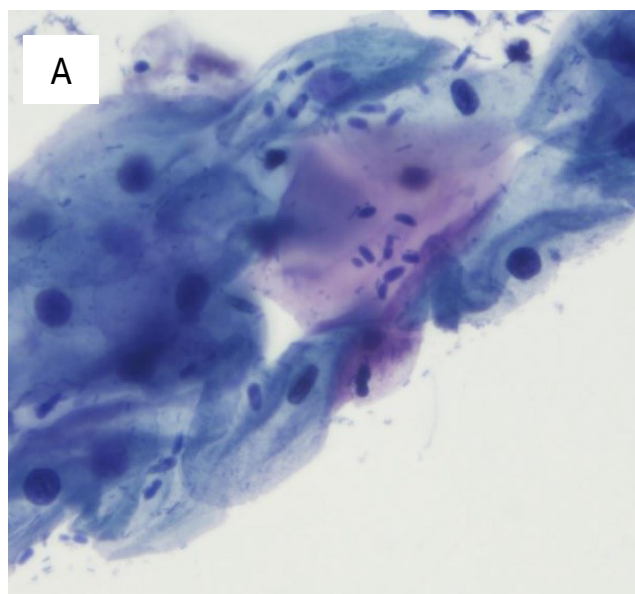


Figura 1. (A e B) Esfregaços convencionais corados em Papanicolaou, evidenciando as estruturas leveduriformes discretamente arredondadas e com tênue halo claro quando sobrepostas ao citoplasma de células escamosas nos dois exames.

DISCUSSÃO

A presença de *Candida não-albicans* (p. ex. *Candida glabrata*) é associada à infecção de repetição, necessitando de tratamentos não-tópicos. O Sistema de Bethesda para Relatos de Citologia Cervical (TBS) orienta referir o organismo encontrado, com a ressalva de o teste de Papanicolaou apresentar baixa sensibilidade, recomendando teste adicional como o PCR, que pode ser realizado em amostras processadas em meio líquido, quando disponível¹.

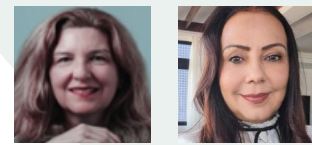
A inflamação recorrente facilita a proliferação celular, auxiliando o crescimento de células malignas, liberação de citocinas e radicais livres². É recente, no entanto, a descoberta de que as adesinas dessas formas na microbiota local possam se associar à formação de biofilmes, com incremento da resistência ao tratamento, através das proteínas de adesão, sendo relatada em casos de câncer de colo tratados³. A radioterapia prévia tem sido associada à atrofia com diminuição dos fatores de defesa epiteliais que podem contribuir para a persistência de formas não-*albicans*, de modo que se observa melhora dos quadros fúngicos também com a prescrição de estriol tópico.

É imprescindível que as formas de *Candida não-albicans* sejam prontamente identificadas e referidas no laudo citopatológico, conforme preconizado pelo TBS, por poderem ocasionar quadros sintomáticos, com persistência e resistência a tratamentos convencionais tópicos, sobretudo em centros oncológicos com pacientes submetidas à radioterapia do colo uterino, cujos mecanismos

loais de defesa podem ser incapazes de combater formas não-*albicans* na ocorrência de biofilmes.

REFERÊNCIAS

1. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria and explanatory notes. 3rd ed. New York: Springer; 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-11074-5>
2. Souza AC, Paula CR, Ruiz LS, Margarido PFR, Auler ME, Lorenzi NPC, et al. Relation between *Candida* species isolated from vaginal mucosa and lesions caused by high-risk Human Papillomavirus HPV for cervical cancer. *Rev Patol Trop.* 2021;50(3):212-22. <https://doi.org/10.5216/rpt.v50i3.66032>
3. Reithofer V, Fernández-Pereira J, Alvarado M, Groot P, Essen LO. A novel class of *Candida glabrata* cell wall proteins with β -helix fold mediates adhesion in clinical isolates. *PLoS Pathog.* 2021;17(12):e1009980. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009980>



Recomendações da ABPTGIC para o uso de vacinas HPV no Brasil

Recommendations of the ABPTGIC for the use of HPV vaccines in Brazil

Márcia Fuzaro Terra Cardial^{1*} , Ana Katherine Gonçalves² 

RESUMO

A recente decisão do Programa Nacional de Imunizações (PNI) de adotar um esquema de dose única para vacinação contra o HPV levantou muitas questões. Em resposta, a Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC) esclarece os esquemas vacinais atuais. O PNI optou por dose única da vacina quadrivalente contra HPV (HPV4) para crianças e adolescentes de 9 a 14 anos, com estratégia de recuperação temporária para adolescentes não vacinados de 15 a 19 anos, fortemente apoiada pela ABPTGIC. Esta estratégia de vacinação contra o HPV, apoiada por evidências robustas, visa aumentar a cobertura vacinal, especialmente onde a incorporação de uma segunda dose é um desafio. Os países que utilizam o modelo de dose única registraram um aumento da cobertura da vacina contra o HPV e alargaram os benefícios a grupos prioritários, como vítimas de violência sexual e casos de papilomatose respiratória recorrente (PRR). Pacientes imunocomprometidos e maiores de 20 anos ainda devem receber três doses. Essas recomendações visam ampliar o acesso à vacina contra o HPV e reduzir a prevalência do HPV, contribuindo para a eliminação do câncer do colo do útero no Brasil. No entanto, ainda faltam dados robustos sobre a proteção de dose única contra doenças relacionadas com o HPV outros órgãos, a persistência de anticorpos a longo prazo e a eficácia da vacina contra o HPV em grupos etários mais velhos. Para proteção individual, a ABPTGIC recomenda o uso da vacina nonavalente contra HPV: duas doses para idades de 9 a 14 anos e três doses para idades de 15 a 45 anos. Para pacientes imunocomprometidos de 9 a 45 anos, são aconselhadas três doses. Alternativamente, poderia se utilizar duas doses de 15 a 20 anos. Esta recomendação permanecerá válida até que novas evidências sugiram uma redução segura e eficaz nas doses da vacina contra o HPV.

Palavras chaves: HPV; vacinas; câncer.

ABSTRACT

The recent decision by Brazil's National Immunization Program (PNI) to adopt a single-dose schedule for HPV vaccination has raised many questions. In response, the Brazilian Association of Lower Genital Tract Pathology and Colposcopy (ABPTGIC) clarifies the current vaccination schemes. The PNI chose a single dose of the quadrivalent HPV vaccine (HPV4) for children and adolescents aged 9 to 14, with a temporary catch-up strategy for unvaccinated adolescents aged 15 to 19, which the ABPTGIC strongly supports. This strategy, backed by robust evidence, aims to increase vaccine coverage, especially where the incorporation of a second dose is a challenge. Countries using the single-dose model have seen increased vaccine coverage and extended benefits to priority groups like sexual violence victims and recurrent respiratory papillomatosis (PRR) cases. Immunocompromised patients and those over 20 years should still receive three doses. The latter recommendations aim to broaden vaccine access and reduce HPV prevalence, contributing to the elimination of cervical cancer in Brazil. However, there

¹Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia – São Paulo (SP), Brasil.

²Editora da Revista da ABPTGIC – Rio Grande do Norte (RN), Brasil.

*Autora correspondente: marciaterracardial@uol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 10/06/2024. Aprovado em: 10/07/2024.

is still a lack of robust data on single-dose protection against HPV-related diseases in other organs, long-term antibody persistence, and effectiveness in older age groups. For individual protection, ABPTGIC recommends using the nonavalent HPV vaccine: two doses for ages 9 to 14 and three doses for ages 15 to 45. For immunocompromised patients aged 9 to 45, three doses are advised. Alternatively, two doses for 15 to 20 years could be used. This recommendation will stand until new evidence suggests a safe and effective reduction in doses.

Keywords: HPV; vaccines; cancer.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é responsável por um significativo percentual de casos de câncer em todo o mundo, e muitas dessas infecções podem ser prevenidas por meio da vacinação. O HPV é considerado um dos principais responsáveis por mortes em todo o mundo, apesar de existirem vacinas profiláticas eficazes¹⁻³.

O número de mortes e anos de vida perdidos devido a diferentes tipos de câncer evitáveis pela vacina HPV (colo uterino, vulvar, vaginal, anal cavidade oral, laringe e orofaríngeo) acomete global e significativamente em termos de mortalidade, anos de vida e custos financeiros em países de todo o mundo¹⁻³.

O elevado impacto econômico mundial, em virtude da morbimortalidade, em consequência do HPV induzido, poderia ser evitado através da vacinação, o que colaboraria com os tomadores de decisão para destinar recursos para aumentar a cobertura vacinal a fim de reduzir estes custos¹⁻³.

O câncer do colo do útero representa uma preocupação significativa nas políticas de saúde, devido à sua alta frequência e gravidade, bem como sua implicação psicossocial substancial. Mundialmente, é o quarto câncer mais prevalente entre as mulheres e o segundo mais comum entre as mulheres jovens com idades entre 15 e 44 anos¹⁻⁵.

No Brasil, conforme o Instituto Nacional de Câncer (INCA), são registrados anualmente cerca de 17.010 novos casos e mais de 6.000 mortes por câncer cervical. Estes números colocam esta neoplasia como uma questão grave de saúde pública, apesar de ser uma doença evitável e tratável, desde que diagnosticada precocemente e gerida eficazmente⁵.

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) fez um apelo para que esforços fossem concentrados na eliminação global do câncer do colo do útero até 2030. Este chamado representou um marco significativo, pois pela primeira vez 194 países, incluindo o Brasil, comprometeram-se a adotar as medidas necessárias para atingir este objetivo. A estratégia está fundamentada em três pilares: prevenção, rastreamento e gestão do câncer e de lesões

precursoras. Neste contexto, nenhuma intervenção isolada é suficiente para alcançar a eliminação, e a vacinação desempenha um papel crucial³⁻⁷.

As nações que introduziram a vacinação contra o HPV em seus programas de saúde pública têm demonstrado progressivamente uma redução significativa nas taxas de prevalência de infecção, câncer e lesões pré-neoplásicas. Países como Suécia, Finlândia, Dinamarca, Estados Unidos e Reino Unido publicaram resultados que evidenciam uma redução significativa na detecção de lesões pré-neoplásicas, intervenções cirúrgicas e câncer do colo do útero entre as mulheres vacinadas³⁻⁷.

No Brasil, já foi observada uma diminuição na prevalência dos tipos de HPV incluídos na vacina quadrivalente (HPV 4) em mulheres jovens vacinadas. No entanto, é importante destacar que as taxas de cobertura vacinal para o HPV no país estão abaixo do necessário para reduzir de forma mais efetiva o impacto do câncer do colo do útero, câncer anal, verrugas genitais e outras doenças associadas ao HPV¹⁻⁷.

A contaminação pelo HPV é atualmente considerada a infecção de transmissão sexual (ITS) mais prevalente no mundo. Entre as enfermidades relacionadas ao HPV que afetam a área genital, as mais comuns são as verrugas genitais e o câncer do colo do útero e suas lesões iniciais. Acredita-se que a infecção pelo HPV seja um fator essencial para o desenvolvimento do câncer cervical, pois, com os métodos de laboratório atualmente disponíveis, o HPV é detectado em mais de 99% das mulheres com essa condição neoplásica¹⁻⁵.

O avanço das técnicas de biologia molecular ao longo das últimas décadas revelou a presença do HPV em lesões benignas e malignas, do ponto de vista oncogênico, em ambos os sexos. O HPV está associado, em diferentes proporções, ao câncer em outras áreas anatômicas além do colo do útero, como: pênis, vulva, vagina, ânus e orofaringe. Observa-se um aumento nos casos de câncer de ânus e de orofaringe em homens e mulheres, sendo que na orofaringe, a incidência é cinco vezes maior no sexo masculino¹⁻⁵.

Nos Estados Unidos da América, a melhoria do programa de rastreamento para o câncer do colo do útero possibilitou o diagnóstico e tratamento precoce de lesões cervicais, reduzindo o impacto desse câncer nas mulheres americanas. Como resultado, desde 2015, o câncer de orofaringe, para o qual não há rastreamento, superou em número absoluto o câncer do colo do útero. Em relação às verrugas genitais, outra condição com grande impacto na saúde pública, os registros globais mostram milhões de casos anualmente, em homens e mulheres, com uma leve predominância no sexo masculino. As vacinas contra o HPV foram desenvolvidas com o objetivo principal de prevenir o câncer do colo do útero em mulheres. Entretanto, à medida que foram encontradas evidências de que o HPV também causa doenças na população masculina, os homens passaram a ser reconhecidos como vítimas do vírus, e não apenas como transmissores, como inicialmente pensado. Dessa forma, aproximadamente um terço dos países que integraram a vacina contra o HPV em seus programas de imunização incluíram os meninos na mesma faixa etária das meninas como público-alvo da vacinação¹⁻⁶.

VACINAÇÃO CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO

No Brasil, atualmente existem duas vacinas contra o HPV disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, através do Informativo Técnico da Ampliação da Oferta das Vacinas⁷ e do PIN⁸.

- HPV 4-Quadrivalente (6, 11, 16 e 18): Fabricada pela *Merck Sharp & Dohme* (MSD). Licenciada desde 2006, integrando o calendário público desde 2014;⁷⁻¹⁰
- HPV 9-Nonavalente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58): Também produzida pela MSD. Recebeu licença em 2017 e começou a ser oferecida na rede privada em março de 2023⁷⁻¹⁰.

Os tipos 16 e 18 do HPV são os principais relacionados ao câncer, motivo pelo qual estão presentes nas duas vacinas. A HPV 4 também inclui os tipos 6 e 11, responsáveis por cerca de 90% dos casos de verrugas genitais. Já a HPV 9 adiciona cinco tipos oncogênicos suplementares⁷⁻¹⁰.

A vacina HPV 4 foi incorporada ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2014, inicialmente para meninas de 11 a 13 anos, com expansão progressiva para outras faixas etárias. Desde 2017, os meninos também são incluídos, e a partir de 2022, a vacinação se tornou rotineira no calendário nacional para crianças e adolescentes de 9 a 14 anos de ambos os sexos. Além disso, a vacina

está disponível para pessoas imunocomprometidas entre 9 e 26 anos, ou até 45 anos, dependendo da causa da imunossupressão, mediante prescrição médica, em Unidades Básicas de Saúde (UBS) e Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE)⁷⁻¹⁰.

A vacina HPV 9 recebeu licença do *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos em 2014 e, em seguida, foi aprovada por órgãos reguladores de países como Canadá, Austrália e nações europeias. Atualmente, é a única vacina disponível nos países que fizeram a transição do HPV 2 ou HPV 4 para HPV 9⁷⁻¹⁰.

EFICÁCIA, IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA HPV 9

Alguns estudos conduzidos possibilitaram a aprovação da vacina HPV 9 para ambos os gêneros na faixa etária de 9 a 45 anos e o estabelecimento de diretrizes de utilização^{11,12}.

A pesquisa pivotal de fase IIb-III com a vacina HPV 9 investigou imunogenicidade, segurança e eficácia contra lesões de alto grau em colo de útero, vulva, vagina, adenocarcinoma *in situ* (AIS) e câncer cervical invasivo (CC) causados pelos HPVs 31, 33, 45, 52 e 58. Pressupôs-se que as vacinas HPV 4 e HPV 9 apresentassem eficácia comparável na prevenção de doenças associadas aos HPVs 6, 11, 16 e 18, com base na não inferioridade imunológica da HPV 9 para os quatro tipos em comum¹¹.

O estudo englobou 14.215 mulheres com idades entre 16 e 26 anos, divididas em dois grupos aleatórios, que receberam as vacinas HPV 4 (grupo controle) ou HPV 9, ambas em regime de três doses (0–2–6 meses). Na população vacinada com a HPV 9, a eficácia da vacina para doenças associadas aos HPVs 31, 33, 45, 52 e 58 foi de: 96,7% (IC95% 80,9–99,8) para lesões de alto grau; 96,3% (IC95% 79,5–99,8) para neoplasia cervical de alto grau, AIS e câncer cervical; 96% (IC95% 94,4–97,2) para infecção persistente¹¹.

No que se refere à imunogenicidade, constatou-se que aproximadamente 100% das participantes apresentaram soroconversão um mês após a última dose do regime. Os títulos médios para os quatro tipos em comum não foram inferiores aos obtidos em indivíduos vacinados com a HPV 4 e o número de casos e de doença associados aos HPVs 6, 11, 16 e 18 foi similar nos dois grupos¹¹.

A vacina HPV 9 mostrou-se segura e bem tolerada, embora tenha provocado mais reações locais do que a vacina HPV 4. Os sintomas mais comuns ($\geq 2\%$) foram dor, edema, prurido e eritema. Mais de 90% dos eventos

foram considerados leves a moderados. Acredita-se que o aumento das reações locais seja devido à maior quantidade de antígenos e adjuvantes utilizados na composição da vacina nonavalente¹¹.

Estudos de acompanhamento de longo prazo já demonstraram a eficácia e imunogenicidade sustentadas da vacina HPV 9, durante um período de oito anos. Em 2021, Kjaer et al. publicaram os resultados de oito anos de extensão de um estudo pivotal com 2.029 participantes da Dinamarca, Noruega e Suécia. O acompanhamento está planejado para abranger 14 anos: quatro do estudo original e 10 de seguimento. Com base nos dados do programa nacional de triagem para o câncer cervical nesses países, que fornecem informações sobre registro de lesões pré-neoplásicas e câncer, não houve registro de nenhum caso de câncer e doenças pré-neoplásicas associadas aos HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 nas coortes do estudo, indicando uma eficácia de 100% da vacina HPV 9 (IC 95%: 79,4-100)¹².

DESCRIÇÃO DA VACINA HPV 9

A vacina HPV 9 abarca os quatro tipos de HPV presentes na vacina HPV 4 (6, 11, 16 e 18) e cinco tipos adicionais (31, 33, 45, 52 e 58), proporcionando uma ampliação da proteção contra infecções, cânceres e lesões pré-neoplásicas relacionadas ao vírus. Estudos clínicos têm evidenciado que o benefício varia conforme o local anatômico¹³. Consideramos os achados

- Câncer de colo do útero: de 70 a 90%;
- Câncer de vulva: de 70-75 a 85-90%;
- Câncer de vagina: de 65 a 80-85%;
- Câncer de ânus: de 85-90 a 90-95%;
- Câncer de pênis: de 75-80 a 85%;
- Câncer de orofaringe: de 85% a mais de 90%.

Para as doenças relacionadas aos tipos não oncogênicos (6 e 11), ambos os tipos de vacinas proporcionam benefícios semelhantes¹.

INDICAÇÕES NA BULA DA MEDICAÇÃO GARDASIL DA MERCK SHARP & DOHME PARA MENINAS E MULHERES ENTRE 9 E 45 ANOS

- Prevenção de cânceres do colo do útero, da vulva, da vagina e do ânus causados pelos tipos de HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58;

- Prevenção de infecções persistentes e lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58;
- Prevenção de verrugas genitais (condilomas) causadas pelos HPV 6 e 11.

PARA RAPAZES E HOMENS ENTRE 9 E 45 ANOS

- Prevenção do câncer de ânus causado pelos tipos de HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58;
- Prevenção de infecções persistentes e lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58;
- Prevenção de verrugas genitais causadas pelos tipos de HPV 6 e 11.

ESQUEMA DE DOSES

- Meninas e meninos de 9 a 14 anos: duas doses, com seis meses de intervalo (0-6 meses);
- A partir dos 15 anos: três doses (0-2-6 meses);
- Imunodeprimidos de 9 a 45 anos, independentemente da idade: três doses (0-2-6 meses).
- Alternativamente, poderia se utilizar duas doses para as idades de 15 a 20 anos na proteção contra o câncer de colo de útero sem ainda dados sobre ou outros cânceres associados e sobre o tempo de permanência dos anticorpos.

VACINAÇÃO EM HOMENS

A pesquisa conduzida por Castellsalguè e colaboradores investigou a resposta imunológica à vacina HPV 9 em homens entre 16 e 26 anos, comparando os títulos geométricos médios (TGM) com os observados em mulheres da mesma faixa etária. Com base na excelente resposta imune observada nos homens, com uma taxa de soropositividade superior a 99,7% após a terceira dose em todos os participantes e TGM não inferiores aos obtidos em mulheres da mesma faixa etária, concluiu-se que a vacina HPV 9 é eficaz também para o sexo masculino¹⁴.

VACINAÇÃO NA FAIXA ETÁRIA DE 9 A 15 ANOS

Van Damme et al. avaliaram a imunogenicidade e tolerância da vacina HPV 9 em meninas e meninos de 9 a 15 anos, comparando com a imunogenicidade observada

em mulheres de 16 a 26 anos, grupo no qual a eficácia da vacina já havia sido comprovada. O estudo contou com a participação de 1.935 meninas, 669 meninos e 470 mulheres jovens, randomizados para receber as três doses da HPV 9. Um mês após a última dose do esquema, os TMG para os nove tipos de HPV contidos na vacina obtidos pelas meninas e meninos de 9 a 15 anos não foram inferiores aos verificados entre as mulheres de 16 a 26 anos. Além disso, de forma geral, a vacina foi bem tolerada, com a maioria dos eventos adversos sendo locais, principalmente inchaço¹⁵.

O acompanhamento de 8 anos do estudo demonstrou imunogenicidade sustentada e eficácia duradoura, pois não houve nenhum caso de neoplasia intraepitelial de alto grau ou verrugas genitais associados aos nove tipos contidos na vacina HPV 9 nos participantes que seguiram o protocolo¹⁵.

Não foram registrados eventos adversos graves ou óbitos relacionados à vacinação, reiterando assim a segurança da vacina HPV 9¹⁵.

ESQUEMA DE DUAS DOSES EM MENORES DE 15 ANOS

A pesquisa conduzida por Iversen e colaboradores examinou o esquema de duas doses da vacina HPV 9 em meninas e meninos de 9 a 14 anos, o grupo-alvo dos programas de vacinação, comparando os títulos geométricos médios (TMG) em adolescentes mais velhas e mulheres de 16 a 26 anos que receberam três doses. Não foi observada inferioridade imunológica em relação ao grupo de controle, o que possibilitou a adoção desse esquema e sua inclusão na bula como uma alternativa de duas doses para menores de 15 anos¹⁶.

ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS EM CONJUNTO

Schilling et al. investigaram a administração simultânea de HPV 9, vacina meningocócica conjugada quadrivalente (MCV4) e tríplice bacteriana acelular (dTpa) em meninos e meninas de 11 a 15 anos. Não houve interferência na resposta imunológica para nenhuma das vacinas, e os títulos geométricos médios (TMG) não foram inferiores aos obtidos com a administração separada. Embora tenha sido observado um discreto aumento de reações no local de aplicação da HPV 9, principalmente inchaço, a administração simultânea foi geralmente bem tolerada^{17,18}.

Uma meta-análise paralela que avaliou a administração concomitante das vacinas HPV chegou à conclusão semelhante. Os pesquisadores destacaram que, apesar do pequeno aumento nas reações locais, a administração simultânea de vacinas tem o potencial de aumentar a adesão e prevenir doenças de forma mais eficaz, pois reduz o número de visitas aos serviços de vacinação¹⁸.

Os órgãos reguladores dos países que incluíram a HPV 9 em seus programas de imunização não têm objeções à administração simultânea com outras vacinas⁹.

VACINAÇÃO DE INDIVÍDUOS PREVIAMENTE VACINADOS

O estudo liderado por Garland et al. investigou a segurança e imunogenicidade de três doses da vacina HPV 9 em meninas e mulheres de 12 a 26 anos que haviam sido previamente vacinadas com três doses da HPV 4. Os níveis de anticorpos para os HPVs 6, 11, 16 e 18 foram mais altos naqueles que receberam ambos os esquemas, evidenciando a presença de memória imunológica¹⁹.

No entanto, para os HPVs 31, 33, 45, 52 e 58, os níveis de anticorpos foram menores nos indivíduos previamente vacinados com HPV 4, embora a falta de correlação com a proteção sorológica não permita conclusões definitivas sobre esse achado. De qualquer forma, o estudo foi relevante ao demonstrar a boa tolerabilidade e imunogenicidade da vacinação com HPV 9 em meninas e mulheres de 12 a 26 anos que receberam previamente a vacina HPV 4¹⁹.

VACINAS NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Nas estratégias de prevenção secundária para o CC, a vacinação adjuvante contra o HPV após o tratamento para CIN tem sido investigada. Vários estudos avaliaram a eficácia desse enfoque na redução do risco de recorrência. Os resultados indicam consistentemente uma menor incidência de CIN 1 recorrente, CIN 2+ e CIN3 nos grupos vacinados em comparação com os não vacinados, com valores de p significativamente significativos ($p < 0.0001$)²⁰.

Ademais, a vacinação adjuvante contra o HPV demonstrou eficácia na redução do risco de neoplasia intraepitelial anal ($p = 0.005$) e papilomatose respiratória recorrente. No entanto, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de recorrência de verrugas anogenitais e neoplasia intraepitelial vulvar^{21,22}. Mais pesquisas são necessárias para elucidar o papel preciso da vacinação contra o HPV como terapia adjuvante após o tratamento primário.

ADOÇÃO DA DOSE ÚNICA DA VACINA HPV NO BRASIL

Em 02 de abril de 2024, os participantes da Câmara Técnica Assessora (CTAI) do Departamento Nacional de Imunizações (DPNI) subgrupo HPV (Anexo SEI/MS 0039777600), presentes na reunião, recomendaram, por unanimidade, que o Ministério da Saúde siga a recomendação da OPAS e da OMS e passe adotar a dose única da vacina HPV no Brasil (Nota técnica nº 41/2024-CGICI/DPNI/SVSA/MS)²³.

Ressalta-se que a adoção da dose única de HPV no Programa Nacional de Imunizações, será somente para os adolescentes de 9 a 14 anos, mantendo-se as recomendações para os demais grupos (imunossuprimidos e vítimas de violência sexual)²⁴.

Essa mudança deverá ser acompanhada de uma forte ação de comunicação, com efetiva divulgação do novo esquema, somado a um monitoramento frequente das coberturas vacinais para esse público, da prevalência da infecção pelo HPV e das mortes relacionadas ao vírus, com a continuidade de estudos como o POP BRASIL²⁴.

Destaca-se ainda que, promover a vacinação nas escolas também é fundamental para se alcançar altas coberturas, essencial para o impacto da dose única, além de melhor adesão a vacinação pelos mais jovens (9 e 10 anos)²⁴.

Adicionalmente, outro grupo prioritário deverá ser incorporado a vacinação contra HPV como as pessoas portadoras de papilomatose respiratória recorrente (PPR), visto os resultados animadores dos estudos observacionais e de metanálise realizada. Portanto, o CTAI sugere que seja incorporada a vacinação contra HPV nos pacientes com diagnóstico de PRR, independentemente da idade, com esquema próprio para a idade²⁴.

O CTAI recomendou ainda, de modo veemente, a realização de uma estratégia de resgate de adolescentes até 19 anos, 11 meses e 29 dias, para resgatar os não vacinados (aqueles com dose zero de vacina HPV), que dependendo da disponibilidade da vacina, será iniciada na região norte, local com menor cobertura vacinal e maior mortalidade por câncer de colo do útero, e segundo o estudo do IARC, a última região do país a alcançar a eliminação²⁴. Embora vários países tenham adotado uma estratégia de vacinação com dose única contra o HPV, muitos outros ainda mantêm programas com doses múltiplas. Existem razões éticas para a transição para uma estratégia de dose única. A adoção de uma estratégia de dose única pode aliviar a pressão sobre o fornecimento de vacinas, pode reduzir os custos do programa e facilitar a distribuição das vacinas²⁴.

Essa mudança pode melhorar o acesso às vacinas e a implementação dos programas (contribuindo para a equidade em vacinas) e alcança populações de difícil acesso. A redução de casos de doenças relacionadas ao HPV, resultante de uma maior distribuição de vacinas, pode diminuir a carga sobre as mulheres, que estão em maior risco de doenças relacionadas ao HPV ou atuam como cuidadoras, impedindo-as de acessar oportunidades que contribuam para seu empoderamento (contribuindo para a equidade de gênero). Portanto, seguir a estratégia de vacinação contra o HPV de dose única é eticamente desejável²⁵.

GRUPO PRIORITÁRIO PARA VACINAÇÃO CONTRA O HPV NO BRASIL

O SUS oferece o imunizante quadrivalente (HPV 4), que protege contra as principais complicações da doença.

1. Na rotina para meninos e meninas de 9 a 14 anos, no esquema de dose única; pessoas de 9 a 45 anos que tenham a indicação de vacinação nos CRIE e que não sejam imunocomprometidos: Exemplos: cardiopatas, pneumopatas, portadores de fistula líquórica, dentre outros;
2. Pessoas com imunodeficiência primária ou erro inato da imunidade, de 9 a 45 anos, não vacinadas ou que receberam o esquema incompleto de vacinação;
3. Pessoas em uso de drogas imunossupressoras de 9 a 45 anos;
4. Pessoas vivendo com HIV/AIDS de 9 a 45 anos;
5. Pessoas com papilomatose respiratória recorrente (PPR);
5. Transplantados de órgãos sólidos de 9 a 45 anos;
6. Transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH): de 9 a 45 anos;
7. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica: de 9 a 45 anos. Observação: a vacina HPV 4 não está contemplada nas indicações do Crie para pacientes com NIC 1, 2 ou 3;
8. Vítimas de violência sexual, mulheres e homens, de nove a 45 anos de idade, que ainda não tomaram a vacina, como grupo alvo de rotina da vacina HPV. Destacando-se que a oferta da vacina será incluída no protocolo de atendimento existente e realizada nos pontos de atenção à saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) que prestam assistência às vítimas de violência sexual;
9. Ressalta-se que as pessoas previamente vacinadas (esquema completo) não necessitarão de doses

suplementares. Aquelas com esquema incompleto deverão receber as doses necessárias para completar seu esquema vacinal.

Com essas recomendações, o Brasil é um dos países das Américas que mais ofertam a vacina.

RECOMENDAÇÕES GERAIS DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA (ABPTGIC) PARA VACINAÇÃO CONTRA O HPV

Segundo o Ministério da Saúde, através da Secretaria de Saúde com Informe Técnico⁹, Notas Técnicas n° 41/2024²³ e n° 63/2023²⁶. Apresentamos os elementos norteadores em questão a saber:

- A vacina HPV é uma ferramenta essencial para prevenir infecções pelos tipos de HPV associados a cânceres, como câncer do colo do útero, do pênis, da garganta, entre outros, bem como verrugas genitais;
- A vacinação é mais eficaz quando administrada antes do início da atividade sexual, razão pela qual é recomendada para pré-adolescentes e adolescentes;
- O número de doses da vacina contra o HPV depende da idade e do esquema vacinal adotado;
- O PNI optou por dose única da vacina quadrivalente contra HPV (HPV 4) para crianças e adolescentes de 9 a 14 anos, com estratégia de recuperação temporária para adolescentes não vacinados de 15 a 19 anos, fortemente apoiada pela ABPTGIC;
- Esta estratégia de vacinação contra o HPV, apoiada por evidências robustas, visa aumentar a cobertura vacinal, especialmente onde a incorporação de uma segunda dose é um desafio;
- Os países que utilizam o modelo de dose única registaram um aumento da cobertura da vacina contra o HPV e alargaram os benefícios a grupos prioritários, como vítimas de violência sexual e casos de papilomatose respiratória recorrente (PRR);
- Pacientes imunocomprometidos e maiores de 20 anos ainda devem receber três doses;
- Essas recomendações visam ampliar o acesso à vacina contra o HPV e reduzir a prevalência do HPV, contribuindo para a eliminação do câncer do colo do útero no Brasil;

- Para proteção individual, a ABPTGIC recomenda o uso da vacina nonavalente;
- Duas doses para idades de 9 a 14 anos e três doses para idades de 15 a 45 anos;
- Alternativamente, poderia se utilizar duas doses para as idades de 15 a 20 anos;
- Para pacientes imunocomprometidos de 9 a 45 anos, são aconselhadas três doses;
- Esta recomendação permanecerá válida até que novas evidências sugiram uma redução segura e eficaz nas doses da vacina contra o HPV.

REFERÊNCIAS

1. Bencina G, Oliver E, Meiwald A, Hughes R, Morais E, Weston G, et al. Global burden and economic impact of vaccine-preventable cancer mortality. *J Med Econ.* 2024;27(supl 2):9-19. <https://doi.org/10.1080/013696998.2024.2350877>
2. González-Rodríguez JC, Cruz-Valdez A, Madrid-Marina V. Cervical cancer prevention by vaccination: review. *Front Oncol.* 2024;14:1386167. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1386167>
3. Wendland EM, Kops NL, Bessel M, Comerlato J, Maranhão AGK, Souza FMA, et al. Effectiveness of a universal vaccination program with an HPV quadrivalent vaccine in young Brazilian women. *Vaccine.* 2021;39(13):1840-5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.040>
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023.
5. Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccination. Disponível em https://www.cdc.gov/hpv/vaccines?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccine-for-hpv.html. Acessado em: 10 maio 2024.
6. Lesseur C, Diergaarde B, Olshan AF, Wünsch-Filho V, Ness AR, Liu G, et al. Genome-wide association analyses identify new susceptibility loci for oral cavity and pharyngeal cancer. *Nat Genet.* 2016;48(12):1544-50. <https://doi.org/10.1038/ng.3685>
7. von Glehn MP, Nascimento LMD, Freire KMR, Minuzzi TTCS, Hott CE, Maranhão AGK, et al. Human papillomavirus vaccination coverage in Northeast Brazil, 2013-2021: a descriptive study. *Epidemiol Serv Saúde.* 2023;32(2):e2022790. <https://doi.org/10.1590/s2237-96222023000200012>
8. Moura LL, Codeço CT, Luz PM. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. *Rev Bras Epidemiol.* 2021;24:e210001. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210001>
9. Fregnani JHTG, Carvalho AL, Eluf-Neto J, Ribeiro KCB, Kuil LM, Silva TA, et al. A school-based human papillomavirus vaccination program in Barretos, Brazil: final results of a demonstrative study. *PLoS One.* 2013;8(4):e62647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062647>
10. Lobão WM, Duarte FG, Burns JD, Santos CAST, Almeida MCC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLoS One.* 2018;13(11):e0206726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206726>
11. Huh WK, Jaura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2143-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31821-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31821-4)

12. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Munk C, Berger S, Dzabic M, et al. Long-term effectiveness of the ninevalent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):943-9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1839292>
13. Merck Sharp & Dohme. GARDASIL® 9 vacina papilomavírus humano 9-valente (recombinante). Bula original. Disponível em: https://saude.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/91/2023/01/gardasi_9_bula_pro.pdf. Acessado em: 14 maio 2024.
14. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105(1):28-37. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.185>
15. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kjaer SK, Meijer CJ, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. *Vaccine*. 2016;34(6):757-61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.063>
16. Iversen OK, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA*. 2016;316(22):2411-21. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17615>
17. Goodman E, Reuschenbach M, Kaminski A, Ronnebaum S. Human papillomavirus vaccine impact and effectiveness in six high-risk populations: a systematic literature review. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(9):1543. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091543>
18. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015;33(48):6855-64. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.059>
19. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519-27. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw354>
20. Mauz PS, Schäfer FA, Iftner T, Gonser P. HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis – a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):343. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3260-0>
21. Milner TD, Harrison A, Montgomery J, MacGregor F, Buchanan M, MacKenzie K. A retrospective case-control analysis of the efficacy of Gardasil® vaccination in 28 patients with recurrent respiratory papillomatosis of the larynx. *Clin Otolaryngol*. 2018;43(3):962-5. <https://doi.org/10.1111/coa.13076>
22. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, Yao TJ, Jacobson DL, Patel K, et al. Human papillomavirus antibody levels and quadrivalent vaccine clinical effectiveness in perinatally human immunodeficiency virus-infected and exposed, uninfected youth. *Clin Infect Dis*. 2019;69(7):1183-91. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1040>
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunização. Nota técnica nº 41/2024-CGICI/DPNI/SVSA/MS de 02 de abril de 2024. Atualização das recomendações da vacinação contra HPV no Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-41-2024-cgici-dpni-svsa-ms>. Acessado em: 10 maio 2024.
24. World Health Organization. Cervical cancer. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>. Acessado em: 10 maio 2024.
25. Mercuri M, Hackett K, Barnabas RV, Emerson CI. Evaluation of a single-dose HPV vaccine strategy for promoting vaccine, health, and gender equity. *Lancet Infect Dis*. 2024;S1473-3099(24)00227-5. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00227-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00227-5)
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Notas Técnicas. Acesse as Notas Técnicas sobre a vacinação. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/notas-tecnicas>. Acesso em: 03/07/2024.

