



A prevenção do câncer de colo do útero no Brasil

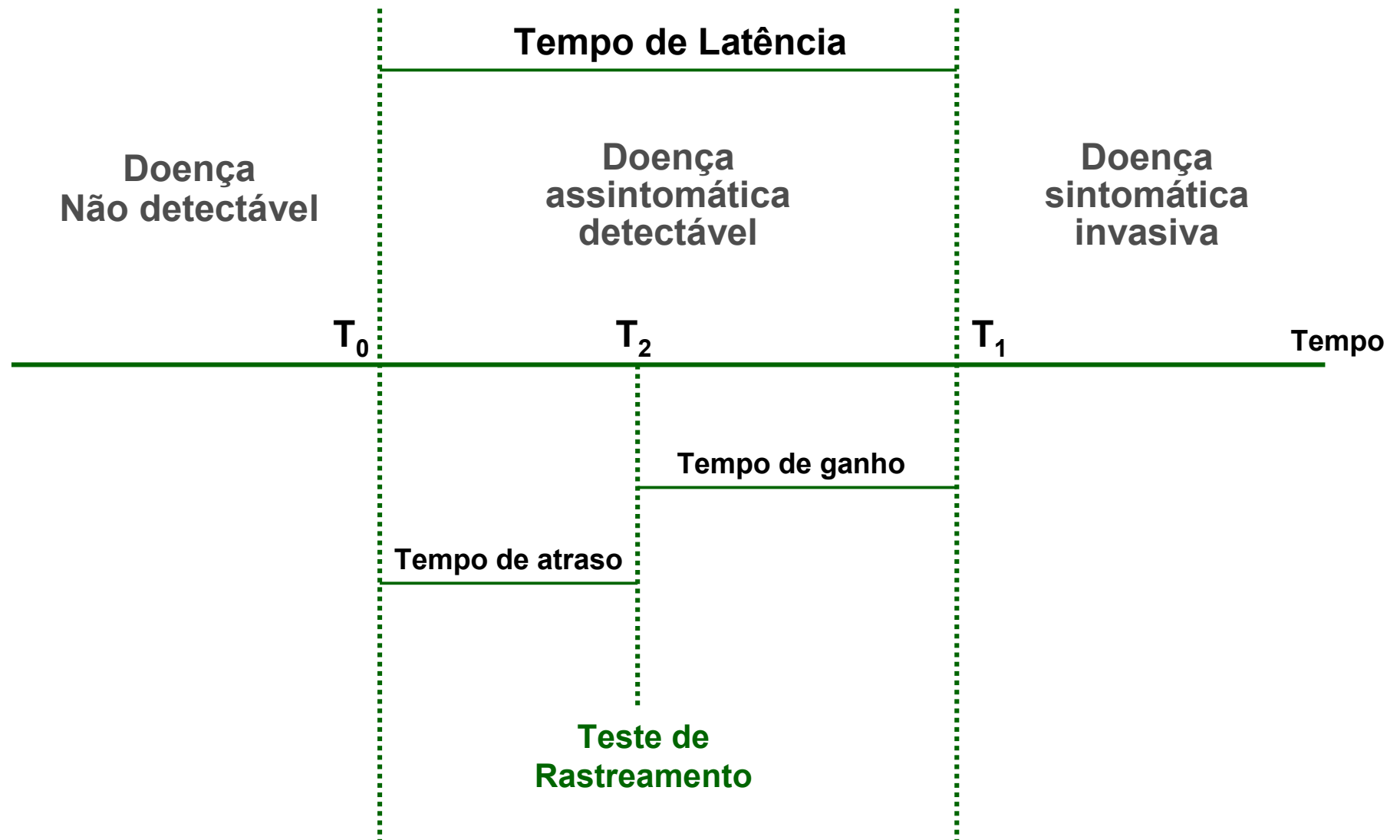
Gulnar Azevedo e Silva
Instituto de Medicina Social - UERJ

Dezembro 2007

Algumas considerações

- **Conceito de rastreamento**
- **Estratégias do controle do câncer de colo do útero**
- **O aparecimento da vacina contra o HPV**

Esquema de progressão de uma doença crônica com a intervenção de um teste para detecção precoce



Características do Rastreamento

**Grupo de indivíduos ou população -
avaliados por um ou mais testes
(procedimentos diagnósticos clínicos/exames
complementares)**

Características do Rastreamento

Habilidade de identificar corretamente:

- sensibilidade - probabilidade de o teste classificar como positivo pessoas com doença pré-clínica (impossibilidade de aplicar o teste como definitivo)
- especificidade - probabilidade de o teste classificar como negativo pessoas que não estão doentes (determina se a frequência de falsos positivos é baixa o suficiente para um programa ser exequível)

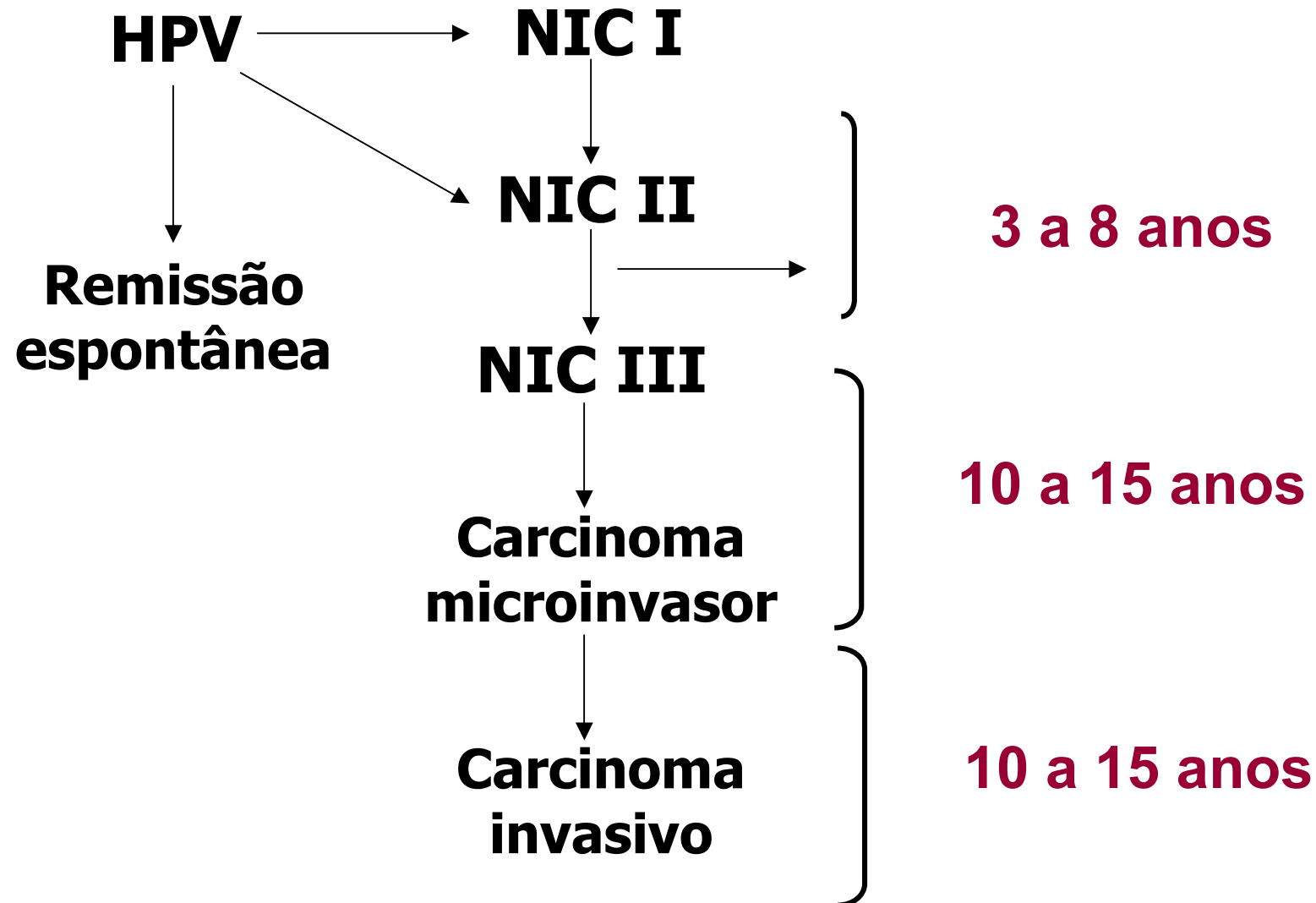
Confiabilidade

- capacidade de repetir o resultado quando aplicado novamente nas mesmas pessoas.
- depende da variabilidade da manifestação do que o teste está medindo, da variabilidade do método de mensuração e da habilidade de como é feito.

Valor preditivo positivo

- proporção de pessoas com resultado positivo que têm a doença VPP alto indica - programa bem empregado
- como varia com a prevalência - melhora na estratégia de alto risco

História natural do câncer de colo do útero



Eficiência do exame Papanicolaou

- . Sensibilidade 51% e Especificidade 98% (OPAS, 2002)**
- . Fatores limitados: qualidade da coleta, fixação, leitura - competência e subjetividade**
- . “Proteção” depende da idade e do intervalo de tempo entre exames**
- . Redução na taxa cumulativa de incidência –
exame em mulheres 35 – 49 anos
periodicidade anual – 93,5%
periodicidade trienal – 90,8% (IARC,1986)**

Fonte: OPAS, 2002 (Planificación de programas apropiados para la prevención del cáncer cervicouterino. 3ed. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud)

O controle do câncer de colo do útero no Brasil

- **1972-75 - Programa Nacional de Controle do Câncer**
- **1984 - PAISM: incorporação da colpocitologia na atenção integral à saúde da mulher**
- **1988 - Consenso sobre Periodicidade e Faixa Etária no Exame de Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino**
 - 25 a 60 anos
 - Periodicidade trienal após 2 exames negativos com intervalo de 1 ano
- **1993 - Consenso sobre a nomenclatura dos exames citopatológicos**

O controle do câncer de colo do útero no Brasil

- **1997 - Programa Piloto Viva Mulher**
 - 5 municípios , 1 estado
 - Pop. Alvo: **SÓ 35 a 49 anos**, Periodicidade trienal após 2 exames negativos com intervalo de 1 ano
- **1998 – Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo do Útero –**
1ª. Campanha Nacional
 - Pop. Alvo: 35 a 49 anos, nunca realizou o exame citológico
- **1999 – 2001 – Consolidação do Programa na Rotina dos Serviços**
 - Pop. Alvo: 25 a 60 anos. Periodicidade trienal após 2 exames negativos com intervalo de 1 ano

O controle do câncer de colo de útero no Brasil

- **2002 – 2a. Campanha**
 - Pop. Alvo: 35 a 49 anos que nunca realizaram o exame ou há pelo menos 3 anos sem fazê-lo
- **2005 – Diretrizes Estratégicas para o Controle dos Cânceres de Mama e de Colo do Útero**
- **2006 – Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas**

Distribuição dos exames preventivos informados no SISCOLO, Brasil 1998, 2000 e 2001

Faixa Etária		1998	2000	2002	2002
		campanha	rotina	campanha	rotina
Até 24 anos		5,8	21,8	11,6	21,9
Entre 25 a 34 anos		13,4	29,2	20,6	28,8
Entre 35 a 49 anos		72,4	32,5	50,8	31,9
Entre 50 a 59 anos		5,7	10,5	11,1	11,0
Acima de 59 anos		2,7	6,0	5,9	6,4
Total	%	100,0	100,0	100,0	100,0
	N	2.150.751	5.486.962	3.023.013	6.873.250

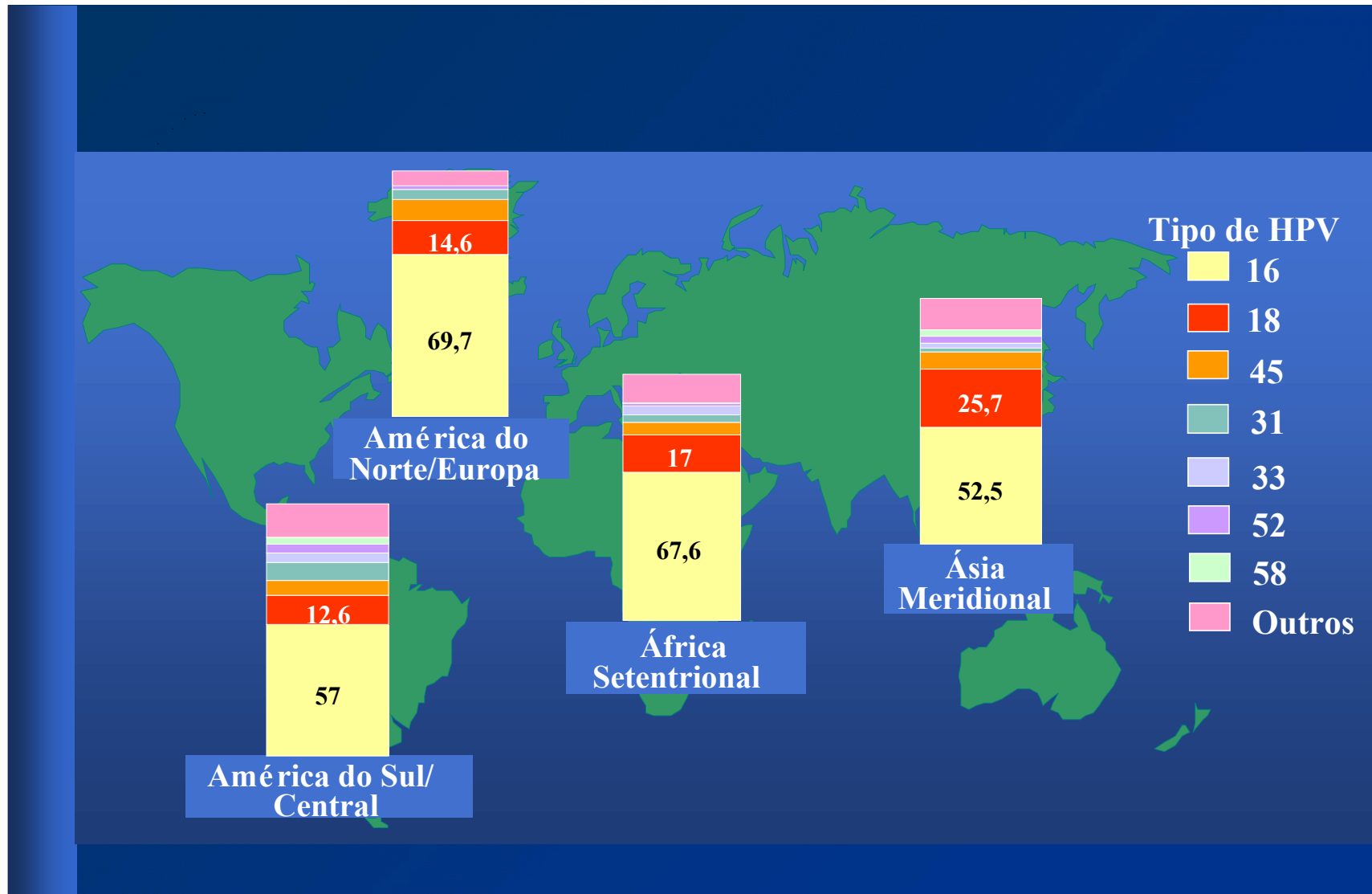
Fonte: Lago, 2004 - Políticas Nacionais de Rastreamento do Câncer de Colo Uterino no Brasil. Tese de Doutorado, UNICAMP, Campinas.

Distribuição percentual dos casos de carcinoma invasivo de colo do útero no Brasil, 1998, 2000 e 2002

FAIXA ETÁRIA	1998	2000	2002	
	campanha	rotina	campanha	rotina
até 34	3,9	7,6	8,7	9,5
35 a 49	76,0	31,9	42,8	32,5
50 a 59	10,2	23,8	21,7	22,8
60 e+	9,9	36,6	26,8	35,2
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0
<50	79,9	39,6	51,6	42,0
>50	20,1	60,4	48,4	58,0
Razão	1998/2000		2002 Campanha/Rotina	
Proporções (IC 95%)	2,02 (1,91-2,13)		1,23 (1,14-1,32)	

Fonte: Lago, 2004 - Políticas Nacionais de Rastreamento do Câncer de Colo Uterino no Brasil. Tese de Doutorado, UNICAMP, Campinas.

Distribuição dos tipos de HPV no mundo: análise combinada de estudos caso/controle multicêntricos (N=3.607)



Fonte: Muñoz, Bosh e Castellsagué et al. Int J Cancer 2004; 111:278-285

Prevalência de HPV estimada, estudos brasileiros isolados

Local (autores)	Método	Prevalência	(%)	DNA HPV + freqüentes e prevalências (%)
São Paulo, SP (Eluf-Neto, et al., 1994)	PCR	CIN	84,0	16, 18, 31, 33 (66,0) *
		controles	17,0	16,18, 31, 33 (6,0)
João Pessoa, PB (Franco et al, 1995)	PCR	Global	18,3	-
Porto Alegre (Nonnenmachera et al, 2002)	Captura Híbrida	Global	27,0	-
Belém, PA (Noronha et al. 1999)	PCR	CIN	70,3	16 (60,4)
		NIC II/III	63,0	16 (54,5)
		Cervicite crônica	36,8	16, 18 e 33 (71,4)*
São Paulo, SP (Franco et al, 1999)	PCR	Global	13,8	16 (2,7); 31 (1,1); 53 (1,4) 58 (1,2); 18 (0,8)
Niterói, RJ (Carvalho et al., 2002)	Captura Híbrida	Global	50,1	-
		Citologia normal	25,0	
Distrito Federal, DF (Câmara et al, 2003)	PCR	Global	62,0	16 (49,5); 18 (4,5); 31 (11,9);
		A	66,3	33 (4,5); 53 (6,0); 58 (13,4)
		B	50,0	
Goiânia, GO (Rabelo-Santos et al, 2003)	PCR	CIN	76,0	16, 33, 18 e 31
Bahia (Queiroz et al, 2004)	PCR	Mulheres HIV + e HIV -	78,0	16, 52, 58, 53, 54, 33, 51
N. Iguaçu e D.de Caxias, RJ (Girianelli et al, 2004)	Captura Híbrida	Global	11,4	Vírus alto risco
Campinas, São Paulo, Porto Alegre (Syrjanen et al, 2005)	Captura Híbrida	Global	16,5	-
			18,8	

HPV e CA de colo do útero: evidência científica atual

- A associação HPV & câncer de colo do útero está bem estabelecida a partir de estudos epidemiológicos robustos. *(IARC 2005)*
- Confirmado o potencial carcinogênico de HPV 16 e 18 no desenvolvimento de 70% dos casos de neoplasia de colo do útero.
- Outros tipos virais como 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, e 66 também estão associados a essa neoplasia maligna.
- A proporção estimada no mundo de casos de câncer cervical atribuível a esse vírus é de 100%. *(Parkin et al 2006)*

Distribuição das mulheres segundo relato de realização de exame preventivo ginecológico, Brasil e regiões, 2003

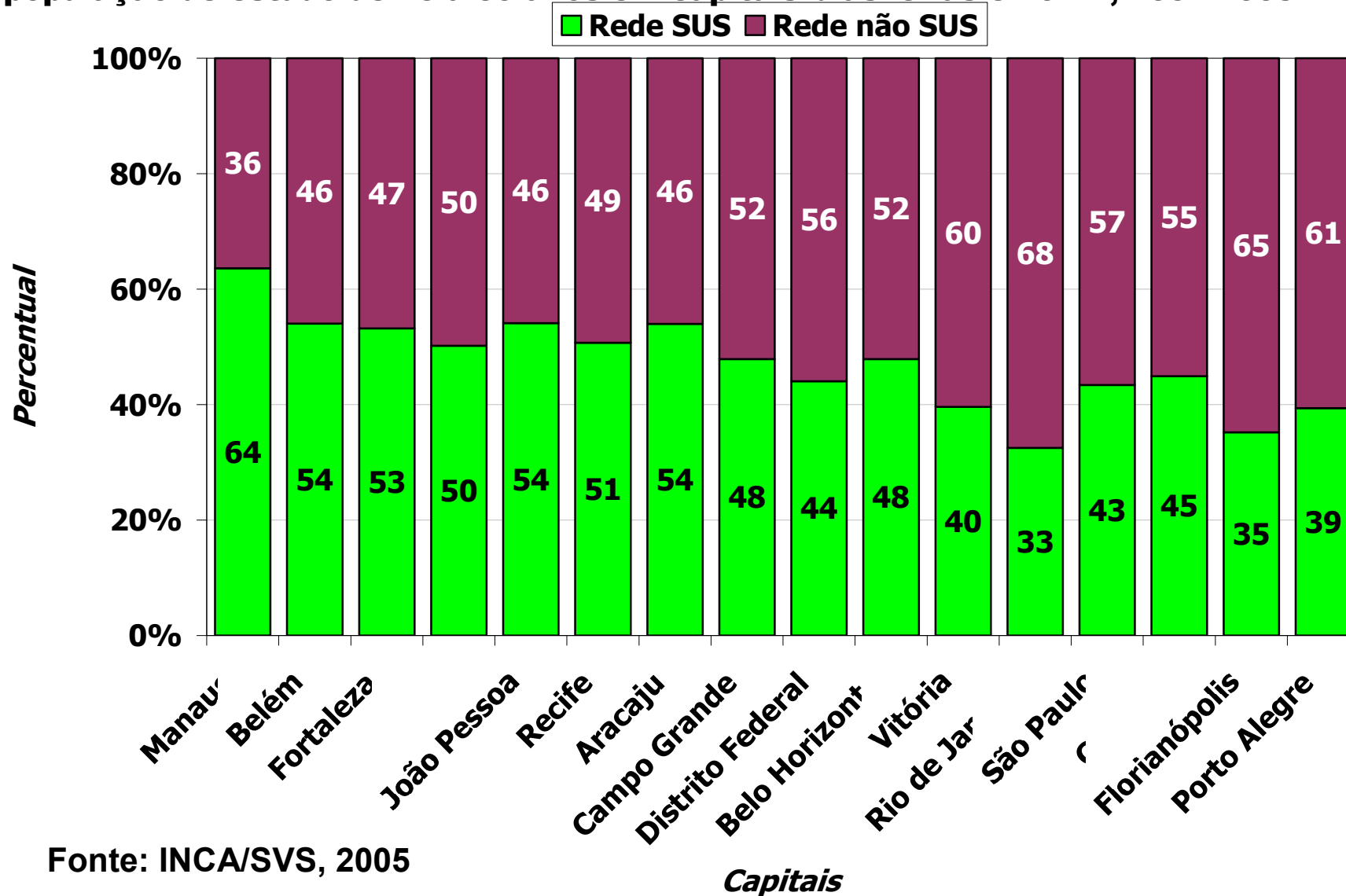
Periodicidade	Exame Ginecológico (%)			Total
	Faixa Etária			
	15 - 24	25 - 39	40 - 54	
Há menos de 3 anos com preventivo	49,8	76,6	78,6	70,3
Há menos de 3 anos sem preventivo	19,5	13,2	8,6	13,5
Há mais de 3 anos	1,5	4,0	8,6	4,7
Nunca fez	29,2	6,2	4,3	11,6

30%

Fonte: IBGE 2005: PNAD 2003

Distribuição de mulheres que realizaram pelo menos um exame Papanicolaou nos últimos três anos por local de realização do último exame

Na população de estudo de 25 a 59 anos em capitais brasileiras e no DF, 2002-2003



Características das Vacinas contra o HPV

GARDASIL R (Merck&Co - FDA em junho de 2006)

- vacina profilática, quadrivalente, tipo específica para os vírus 6,11,16 e 18 e não infecciosa - preparada com *virus like particle* (VLP)
- prevenir infecção pelos HPV 6,11,16 e 18 relacionados com as CA intra-epiteliais cervicais, do colo do útero, displasias vulvares ou vaginais ou verrugas genitais.

CERVARIX (GlaxoSmithKlein) - estudos em fase III

- vacina profilática, bivalente, tipo específica para os vírus 16 e 18, e não infecciosa - preparada com VLP
- prevenir infecção pelos HPV 16 e 18 relacionados com as neoplasias intra-epiteliais cervicais e câncer do colo do útero

Características das Vacinas contra o HPV

N Engl J Med, 2007 – 356(19):1915-27

FUTURE II Study Group

- . Ensaio clínico randomizado duplo-cego
- . 12.167 mulheres entre 15-26 anos
- . 3 doses seguidas por 3 anos

Eficácia para lesões de algo grau:

HPV negativas para HPV= 96% (IC 95% 86-101)

HPV negativas e positivas = 17% (IC 95% 1-31)

Questões a serem respondidas

- . Qual a faixa etária alvo para vacina?
- . A vacinação deveria incluir também mulheres de coortes mais velhas e/ou subgrupos de maior risco de infecção?
- . Como a proteção das mulheres mais jovens poderá promover um deslocamento da susceptibilidade da infecção pelo HPV para grupo com mais idade? Exatamente no grupo com maior risco de persistência?
- . Os ♂ devem ser vacinados para a prevenção de lesões anogenitais?
- . Não se conhece a resposta da vacina entre gestantes e imunodeprimidos.
- . A duração da proteção conferida pela vacina aprovada é desconhecida. Os estudos da GARDASIL® têm cerca de 4 a 5 anos de duração
- . Serão necessários futuros reforços? Com que intervalo?
- . Qual a melhor estratégia de implantação? Na rotina? Em campanhas?

Custo atual da vacina

- Alto custo: US\$ 120,00 /dose – 3 doses
- Custo estimado com vacina - **R\$5 484 bilhões**
(faixa etária de 11 a 12 anos)
- Orçamento PNI / 2007 - R\$ 832 milhões

Valor estipulado pela Anvisa para comercialização (R\$484,00 por dose)

http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/06_04_anexo1.pdf

Pontos estratégicos para melhoria do rastreamento

1. Fortalecer as ações de controle para o câncer de colo de útero, já estabelecidas pelo MS e coordenadas pelo INCA (aumento de acesso, estruturação de redes de referência, melhoria da qualidade dos exames, garantia de seguimento e aperfeiçoamento do Sistema de Informação)
2. Reforçar todas as ações em áreas de maior risco e de acesso deficiente a serviços de saúde.
3. Estruturar a rede de laboratórios de saúde pública para identificação e monitoramento da infecção pelo HPV
4. Análise de situação por estado para identificação de grupos de maior risco para HPV e câncer de colo do útero
5. Criar condições para a produção nacional da vacina

gulnar@ims.uerj.br

