



Farmacêuticos encaminham à Saúde estudo que mostra vantagens do Papanicolaou sobre teste de biologia molecular

Por Aloísio Brandão, jornalista e editor desta revista

O teste de biologia molecular será o método de rastreio do câncer do colo de útero, na saúde pública, em lugar do tradicional e consagrado exame de citologia oncológica, o conhecido Papanicolaou. A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), vinculada ao Ministério da Saúde (MS), argumenta que os testes moleculares de HPV detectam a presença de DNA dos tipos mais frequentemente encontrados no referido câncer. A Sociedade Brasileira de Citologia Clínica (SBCC), por outro lado, garante que o Papanicolaou é eficaz. A defesa do Papanicolaou é compartilhada pela Agência Internacional do Câncer (IARC), braço da OMS; pelo Grupo de Trabalho de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (USPSTF) e pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG).

Quanto ao teste molecular ou de HPV, além das vantagens citadas, a Fiocruz alega que substituir o Papanicolaou permitirá detectar mais mulheres doentes com menos exames. Isto, porque, quando negativo, o teste poderá ser repetido em apenas cinco anos. A Fiocruz justifica, ainda, que os testes moleculares possibilitarão o uso da autocoleta, o que poderá facilitar a realização dos mesmos para mulheres que resistem ao exame ginecológico. O Ministério anunciou a substituição, acatando recomenda da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Foto: Acervo pessoal



Maurício Turkiewicz

Farmacêutico especialista em Citologia

Estudo

A SBCC realizou um estudo que evidencia o custo da citologia convencional para o Sistema Único de Saúde (SUS). O estudo apresenta um valor de aproximadamente cinco vezes mais barato do que o da biologia molecular. Some-se ao custo inferior o fato de a rede de laboratórios para o exame Papanicolaou já possuir uma enorme capilaridade instalada, fato que representa outra vantagem. Por que, então, o Ministério da Saúde quer introduzir o exame molecular?

A revista PHARMACIA BRASILEIRA entrevistou o farmacêutico Maurício Turkiewicz, do Paraná, especialista em citologia clínica e diretor secretário-geral da SBCC. Ele esteve à frente do estudo que faz parte de um relatório encaminhado ao Ministério da Saúde mostrando as vantagens oferecidas pelo exame citológico. Outros especialistas em citologia clínica participam da pesquisa.

Maurício Turkiewicz é graduado em Farmácia Bioquímica pela Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), possui mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) e é doutorando bolsista da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) em Biociência e Saúde pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste). Ele é, ainda, diretor técnico do Laboratório Labcell Citologia Diagnósticas Ltda. e membro do Grupo de Trabalho sobre Citologia do Conselho Federal de Farmácia.

VEJA A ENTREVISTA COM DR. MAURÍCIO TURKIEWICZ.

PHARMACIA BRASILEIRA: Dr. Maurício Turkiewicz, o Ministério da Saúde (MS) anunciou que adotará, como método de rastreamento do câncer do colo de útero, o teste de biologia molecular proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O método tradicional e consagrado é o exame de citologia oncótica (Papanicolaou). A Sociedade Brasileira de Citologia Clínica (SBCC), entidade da qual o senhor é diretor, encaminhou um estudo ao MS que apresenta a eficácia do Papanicolaou, além de ele ser em torno de cinco vezes mais barato para o SUS em relação ao teste molecular. Então, por que o Ministério quer introduzir o exame molecular? A intenção do MS é substituir um pelo outro?

MAURÍCIO TURKIEWICZ: Sim, com a aprovação, na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde (Conitec), para a implementação do exame de biologia molecular (DNA-HPV) pelo método do RT-PCR (Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real) para 12 tipos de HPV, considerados de alta oncogenicidade, com genotipagem parcial ou estendida.

O exame de rastreamento é utilizado para triagem de determinadas doenças de evolução lenta, e tem como premissa buscar identificar alterações patológicas em estágio inicial da doença, antes de o indivíduo apresentar sinais ou sintomas e, na prevenção do câncer do colo

do útero (CCU), o exame citopatológico (Papanicolaou) é usado, mundialmente, há décadas, em programas de rastreamento do CCU, por ser seguro, de baixo custo, de fácil aceitação pela população e de sensibilidade e especificidade comprovadas, além de apresentar um custo-efetividade favorável (NR.: o negrito é do Dr. Maurício).

De acordo com a OMS, com uma cobertura de rastreamento da população-alvo de, no mínimo, 80%, e com a garantia de diagnóstico e tratamento adequados dos casos alterados, é possível reduzir até 90% a incidência do câncer cervical invasivo. Uma cobertura de 80% só é possível em programas de rastreamento organizado.

O exame citopatológico (Papanicolaou), após dois exames negativos consecutivos, permite uma proteção conferida em até dez anos de 80%. Portanto é um exame seguro. Após dois exames negativos consecutivos, o intervalo para a realização passa para períodos de três anos no programa de rastreamento do CCU.

Portanto a mulher que adere integralmente a esse programa disponibilizado, no SUS, tem muitas oportunidades, através do exame citopatológico, de identificação de lesões pré-câncer ou câncer inicial, permitindo-lhe um bom prognóstico, se tiver o seguimento e tratamento, em tempo oportuno, com possibilidade de cura de até 100%. O Brasil adota a citologia convencional como método de rastreamento do câncer do colo do útero, desde 1988, e, atualmente, tem como público alvo mulheres entre 25 a 64 anos.

Com relação ao custo da citologia convencional, de acordo com a Portaria GM/MS nº 3426, de 14 de dezembro de 2020, e considerado o relatório do Conitec nº 497 de 2019 quanto ao custo com valores atualizados do kit de coleta, custo dos profissionais que realizam a coleta do exame citopatológico, no SUS, o custo final desse exame ao sistema público é de R\$ 18,31.

O exame citopatológico (Papanicolaou) é um de triagem para o rastreamento do CCU, de boa aceitação pela população feminina e que, devido à boa especificidade para alguns tipos de infecções sexualmente transmissíveis (IST), permitir a identificação direta ou indireta de agentes causais na mesma amostra, levando a tratamentos oportunos, de forma precoce, no estágio de desenvolvimento de ISTs.

Quanto à eficácia do Papanicolaou, e segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), esse exame comprovadamente reduz a incidência e a mortalidade no órgão alvo (colo uterino), sendo categorizado como grupo A, e estão classificados, nesse grupo, como exames eficazes para o rastreamento do CCU a citologia convencional, a citologia em meio líquido e detecção do DNA-HPV.



O exame Papanicolaou é usado, mundialmente, há décadas, em programas de rastreamento do câncer do colo do útero (CCU), por ser seguro, de baixo custo, de fácil aceitação pela população e de sensibilidade e especificidade comprovadas, além de apresentar um custo-efetividade favorável

Maurício Turkiewicz
Farmacêutico

Já o exame de biologia molecular, DNA-HPV RT-PCR, como exame de rastreamento, permitirá identificar a presença do vírus (HPV), o que, segundo evidências científicas, na grande maioria (aproximadamente 70%), haverá a presença do vírus, mas não a presença da lesão cervical, o que segundo alguns autores, essa alta positividade sem a lesão poderá causar danos psicológicos, sociais e efeitos físicos iatrogênicos nessas pacientes.

Para os exames DNA-HPV positivos (que identifica a presença do HPV), na sequência, se fará necessário a investigação da presença ou não de lesão cervical, que segundo a OMS poderá ser realizado por exames confirmatórios, podendo ser a colposcopia, a citopatologia e/ou ácido acético.

Para a realização de colposcopia, se faz necessário o encaminhamento dessas pacientes para um centro de referências com estruturas adequadas que, na grande maioria, ocorrem em grandes centros, levando a uma grande demanda e a filas de espera, enquanto que, para o exame citopatológico (Papanicolaou), o SUS dispõe de uma rede de laboratórios estabelecida, em todo território nacional, permitindo essa capilaridade da rede de atenção à saúde.

A expectativa para o exame de DNA-HPV com resultado positivo, sendo adotado, como exame isolado

de rastreamento, é de um aumento para realização de colposcopia de até quatro vezes, o que possivelmente vira um enorme gargalo no fluxo para o seguimento dessas pacientes, uma vez que o Brasil apresenta uma taxa de infecção por HPV nas mulheres de 54,6%, segundo dados do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (Proadi-SUS), encomendado pelo Ministério da Saúde (MS).

Quanto ao custo do exame biologia molecular para DNA-RT PCR, em edital disponibilizado, recentemente, em um hospital de uma cidade do Rio Grande do Sul e em trabalhos científicos locais, o valor médio é de R\$ 145,00 mas, segundo as expectativas de alguns profissionais diretamente envolvidos na implementação dessa técnica, no MS, devido à alta demanda, deve haver uma diminuição desse valor, chegando a aproximadamente R\$ 70,00, ou seja, um valor que pode ser de três a oito vezes maior que o valor da citologia convencional.

É importante ressaltar que existem diversos modelos de sistemas de saúde, em nível mundial, os quais buscam estabelecer suas políticas de saúde de diferentes maneiras, de acordo com suas disponibilidades organizacionais da rede de atenção à saúde e dos tipos de financiamento. O Brasil possui o maior e mais complexo sistema de saúde exclusivamente público do mundo, o SUS. Ele dá cobertura a uma população de aproximadamente 140 milhões de brasileiros.



O SUS adota parcialmente o modelo beveridgeano, baseado no protótipo do sistema nacional da National Health Service (NHS), do Reino Unido. No item programa de rastreamento do CCU, a parcialidade referida do modelo, no SUS, está no quesito custo, com destaque para o valor pago por exame, sendo para o citopatológico (Papanicolaou) de R\$ 14,00.

De acordo com a [2ª Edição das Diretrizes da OMS - 2021](#), para triagem e tratamento de câncer cervical de lesões pré-câncer e câncer - Evidências para a tabela de decisão, no item custos agregados de exames e tratamento, o valor proposto para exame primário citopatológico (Papanicolaou) é de US\$ 18,13. Considerando-se o valor do dólar de R\$ 5,00, teremos R\$ 90,65, e para exame de triagem da citologia (Papanicolaou), o valor de US\$ 15,74. Considerando o valor do dólar a R\$ 5,00, termos um custo de R\$ 78,70.

Enquanto para o exame de triagem para HPV o valor proposto é de U\$ 8,15, haverá um custo de R\$ 40,75, valores muito superiores aos pagos pelo SUS pelo exame citopatológico (Papanicolaou). Esses valores são bases de cálculos do custo-efetividade em sistema estatísticos dos exames de rastreamento, e devem ser aplicados, de maneira cuidadosa, dentro da realidade de cada sistema de saúde para uma melhor demonstração da realidade dos diferentes cenários nacionais, principalmente, em países de baixa renda, pois podem impactar diretamente nos resultados desses estudos estatísticos.

PB: Explique o que é, como é realizado e quem poderá realizar o teste molecular para detecção do câncer uterino cujo principal causador é o HPV (Papiloma Vírus Humano).

MT: O exame de biologia molecular (DNA-HPV) pelo método do RT-PCR (Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real) recomendado pela Conitec permite identificar genótipos de alta oncogenicidade vírus do HPV, de forma parcial ou estendida.

Quanto à coleta exatamente não está definida, pois depende de que exame será usado para a triagem, após o rastreamento pela DNA-HPV com resultados positivos o qual constará nas novas diretrizes para o rastreamento do CCU, que se encontra em fase de elaboração, devendo contemplar informações como: público-alvo, frequências da realização do exame, exame de triagem a ser adotado, material recomendado para coleta, transporte, armazenamento, realização do exame, metas a serem implantadas e implementadas, controle de qualidade e fluxogramas. Muitos detalhes claramente a serem definidos, ainda, no futuro próximo.

PB: O senhor é um dos especialistas em citologia clínica que estão à frente do estudo que faz parte de um relatório encaminhado ao Ministério da Saúde mostrando as vantagens oferecidas pelo exame citológico. O senhor alimenta expectativa de o Ministério rever a sua decisão, ou a substituição do Papanicolaou pelo teste molecular é irreversível?



MT: A resposta à sua pergunta é complexa. Recentemente, estive envolvido na elaboração de um relatório detalhado, em cooperação com diversas entidades, incluindo a Fundep (Fundação de Apoio ao Ensino, Extensão, Pesquisa e Pós-Graduação) em Ciências Farmacêuticas da Unioeste, vinculado ao Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, a Sociedade Brasileira de Citologia Clínica, além de colaboradores do Hospital Universitário do Oeste do Paraná e várias outras universidades públicas estaduais e federais do país.

Nesse relatório, utilizamos modelos estatísticos para analisar o cenário mais próximo do programa de rastreamento do câncer do colo do útero, com base nos valores atuais pagos pelo SUS aos seus prestadores. Também, aplicamos os mesmos modelos matemáticos apresentados pela OMS para a estratégia de erradicação do CCU.

Os resultados obtidos revelaram números de grande relevância, indicando que a implementação do rastreamento por diagnóstico molecular, no país, poderia comprometer a viabilidade orçamentária da proposta. Este manuscrito está atualmente em análise por um periódico internacional de referência na área. Porém não tivemos a oportunidade de uma discussão, de fato, para os achados do impacto desses dados no SUS. Temos uma expectativa de apresentar esse relatório às autoridades responsáveis, demonstrando esses resultados.

PB: Os laboratórios clínicos especializados em Papanicolaou formaram uma rede de capilaridade instalada, em todo o País. O método molecular demoraria muito para construir a mesma capilaridade? A capilaridade representa outra vantagem do Papanicolaou em relação ao método por biologia molecular?

MT: Sim, os laboratórios clínicos vinculados ao Sistema Único de Saúde para atuar no programa de rastreamento do CCU atendem a um princípio do SUS, a descentralização no serviço de saúde, o mais próximo da paciente. Quanto à biologia molecular, enquanto

não houver a divulgação das novas diretrizes com a implantação e implementação da biologia molecular, não conseguimos avaliar.

PB: O estudo que a Sociedade Brasileira de Citologia Clínica (SBCC) entregou ao Ministério da Saúde faz, também, uma análise do atual cenário dos procedimentos de rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer do colo do útero. Qual é o cenário?

MT: O estudo está totalmente ancorado em trabalhos científicos recentes, em diversas revistas científicas, com uso de diferentes exames e métodos de rastreamento, compilados em alguns modelos estatísticos, além da cadeia de Markov, o qual busca apoiar tomadas de decisões em sistemas complexos, através da teoria das probabilidades. Nesses casos, informações disponibilizadas pelo SUS.

O cenário é de que a eficiência de programas de rastreamento para eliminação do CCU depende de uma alta cobertura na prevenção primária (vacinação), prevenção secundária (exame de rastreamento) - e, aqui, há várias possibilidades, e prevenção terciária (seguimento e tratamento). O Brasil nunca teve uma forma de rastreamento organizada, com busca ativa das pacientes com resultados pré-câncer ou câncer, e que apresenta uma baixa cobertura na prevenção terciária.

PB: A página da SBCC traz uma matéria contando a experiência bem-sucedida da Escócia, ao erradicar o carcinoma do colo do útero (CCU), graças às vacinas contra os mais importantes tipos oncogênicos do Papiloma Vírus Humano (HPV); ao rastreio, como o Papanicolaou, e ao tratamento. Fale da experiência da Escócia.

MT: A Escócia, um pequeno país com alto IDH, possui um programa de prevenção do câncer do colo do útero (CCU) organizado do ponto de vista técnico, há décadas, abrangendo as prevenções primária, secundária e terciária. De acordo com Tim Palmer, uma autoridade mundial em estudos sobre HPV, dez anos após a vacinação de meninas de 12 e 13 anos, nas escolas, nenhuma delas desenvolveu câncer cervical.



Esse resultado histórico deve-se à integração de dados da população escocesa, associada a um programa de recuperação abrangente, que demonstrou uma redução significativa nas doenças cervicais. Sete anos após a vacinação, essa diminuição foi avaliada por exames colposcópicos, citológicos e histológicos.

Tim Palmer e seus colaboradores, também, afirmam que a redução do CCU não está relacionada à incapacidade do rastreamento citológico em mulheres vacinadas. Estudos anteriores sobre o desempenho da citologia mostram que não há perda de sensibilidade em mulheres vacinadas em comparação com aquelas não vacinadas, nem uma deterioração no significado clínico ou no valor preditivo positivo das doenças de baixo grau identificadas pela citologia (Palmer, et al., 2019; doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l1161>).

A alta cobertura da população-alvo nos programas de rastreamento primário, secundário e terciário é um fator essencial para o sucesso dessas iniciativas, como demonstrado em países desenvolvidos, incluindo os Estados Unidos. É particularmente preocupante observar que mais de 50% das mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero nunca realizaram ou não fizeram o exame citopatológico (Papanicolaou), nos últimos cinco anos, segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC-EUA).

PB: Os laboratórios que realizam o Papanicolaou serão impactados com a introdução do teste por biologia molecular?

MT: Sim. A mudança do método de rastreamento do exame citopatológico (Papanicolaou) para a abordagem baseada em biologia molecular terá impactos na redução do número de exames realizados. Essa diminuição dependerá diretamente da definição das novas diretrizes, do público-alvo estabelecido e do período de implantação e implementação da biologia molecular na rede de atenção à saúde no programa de rastreamento do câncer do colo do útero (CCU). Assim, os desdobramentos desta mudança, em termos mais práticos e para além do custo efetivo, serão avaliados à medida da implantação da nova estratégia pelo Ministério da Saúde.