



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SUL DE MINAS/UNIS-MG

BIOMEDICINA

LAURA TORRES DO AMARAL

LÍVIA HELENA BUENO BRAGA

**ÍNDICE DE HPV RELACIONADO AO CÂNCER DO COLO UTERINO
NA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DR. JOÃO EUGÊNIO DO PRADO
EM VARGINHA-MG**

**Varginha
2007**

BIBLIOTECA - UNIS/MG

616.994
A 485 I
SERV. A
2007
EF

LAURA TORRES DO AMARAL
LÍVIA HELENA BUENO BRAGA

Câncer da colón
HPV
UBS

**ÍNDICE DE HPV RELACIONADO AO CÂNCER DO COLO UTERINO
NA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DR. JOÃO EUGÊNIO DO PRADO
EM VARGINHA-MG**

Monografia apresentada ao curso de Biomedicina do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG como pré-requisito para obtenção do grau de bacharel, sob orientação do Prof. Fransérgio Francisco dos Santos.

Varginha
2007

FOLHA DE APROVAÇÃO
LAURA TORRES DA AMARAL
LÍVIA HELENA BUENO BRAGA


ÍNDICE DE HPV RELACIONADO AO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO NA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DR.JOÃO EUGÊNIO DO PRADO EM VARGINHA.

Monografia apresentada ao curso de Biomedicina do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG, como pré-requisito para obtenção do grau de (bacharel ou licenciatura) pela Banca Examinadora composta pelos membros: Prof. Fransérgio Francisco dos Santos, Prof^o. Ms.Rosemeiry L. M, Prof^o. Dr.Roberto Maciel

() Aprovado

() Reprovado

Data / /


Prof. Fransérgio Francisco dos Santos


Prof^o. Ms. Rosemeiry L. M.


Prof^o. Dr. Roberto Maciel

OBS:

Dedicamos esta monografia a todos os
nossos amigos, familiares e professores
que tanto contribuíram para
desenvolvimento desta pesquisa.

Agradecemos ao nosso orientador prof. Fransérgio Francisco dos Santos que tanto nos ajudou, ao prof. Sérgio Crisóstomo dos Reis que nos orientou e aos colegas de faculdade pelo incentivo.

RESUMO

AMARAL,Laura Torres; BRAGA,Lívia Helena Bueno. Índice de câncer de colo de útero relacionado ao HPV na Unidade Básica de Saúde Dr. João Eugênio do Prado em Varginha, 2006, 40 f. Trabalho de conclusão de curso (graduação)-Centro Universitário do Sul de Minas-UNIS/MG, Varginha, 2006.

Pesquisa documental, realizada na Unidade Básica de Saúde Dr. João Eugênio do Prado, em Varginha; na qual foi levantado o índice de HPV e câncer de colo uterino, em mulheres que fizeram o exame de Papanicolau no período de janeiro de 1999 até março de 2006. O aspecto de maior relevância para a realização desta pesquisa, foram os fatores genéticos de certos vírus de HPV que têm grande potencial oncogênico e que pode levar mulheres infectadas a, mais tarde, desenvolverem o câncer do colo de útero. Os resultados foram demonstrados em forma de gráficos, de acordo com as lesões citológicas relacionadas. Os resultados dos arquivos analisados proporcionaram um estudo do levantamento de mulheres infectadas pelo HPV e àquelas que tiveram câncer do colo de útero, sendo de grande utilidade para médicos e outros profissionais da saúde desta unidade.

Palavras-chave: HPV. Câncer do colo uterino.

ABSTRACT

AMARAL, Laura Torres BRAGA, Livia Helena Bueno. Index of cancer of I glue of uterus cancer related to HPV on Basic Unit of Health Dr. John Eugênio do Prado in Varginha, 2006, 40 f. Trabalho de conclusão de curso (graduation)-University Center of the South of Mines-UNIS/MG, Varginha, 2006.

Research documentary , paid-up on the unit Base health Dr. João Eugênio do Prado, in Varginha; in which he went risen the table of contents of HPV and cancer of uterine boson, well into wenches than it is to they had made the analysis as of Papanicolau at the period as of January / 1999 until march / 2006. The appearance as of greater relevance for the accomplishment of this research, have been the suit genetic as of certain virus as of HPV than it is to they have ample potential carcinogenic and that can induce wenches infecting the most, later, will be developing cancer from the uterus boson. The results have been demonstrated well into form of graphics, according to the injuries cytological. The results of the archivals evaluated provide um I study from the lifting as of wenches infecting by the HPV and that than it is to they had cancer from the uterus boson, being as of ample avail about to doctors and other business people from this health unity.

Keywords: HPV. Cancer of the uterine col.

SUMÁRIO

Introdução.....	08
1 Papiloma Vírus Humano	09
1.1 Histórico	10
1.2 Biologia do HPV	12
1.3 Formas de Contaminação	13
1.4 Fatores de Risco	14
1.5 Sintomas	16
1.6 Tratamento	16
2 Detecção do HPV	19
3 A Relação do HPV com o Câncer do Colo Uterino.....	21
4 NIC e Rastreo do Câncer.....	25
5 Vacinas	27
6 Materiais e Métodos.....	28
7 Resultados.....	29
8 Discussão	30
9 Conclusão	31
Referências Bibliográficas.....	32
Apêndice.....	34

INTRODUÇÃO

Atualmente a infecção genital pelo Papiloma vírus humano (HPV) constitui-se na DST mais prevalente nos diferentes grupos etários e na maior parte das unidades de saúde públicas.

Realizou-se um levantamento do índice de infecções pelo HPV na Unidade Básica de Saúde Dr. João Eugênio do Prado, na cidade de Varginha. Os dados são respectivamente dos anos de 1999 a Março de 2006, compreendendo este período, a maior parte de funcionamento desta unidade básica de saúde pública. Através dos livros de registros e arquivos desta Unidade de saúde, obteve-se todos os exames realizados com mais de 1000 mulheres e seus respectivos diagnósticos clínico e laboratorial. Tais resultados destes arquivos proporcionou-nos um estudo do levantamento de mulheres infectadas pelo HPV e aquelas que tiveram câncer do colo de útero.

Fator de escolha e importância foi devido ao índice elevado de pessoas infectadas no nosso ambiente de convívio, sendo estes, indivíduos instruídos. Por isso despertou o interesse de aprofundar, esclarecer e trazer resultados concretos para um possível esclarecimento e alerta a população. E ainda ajudou como útil informação para médicos ginecologistas e outros profissionais de saúde da Unidade Básica Dr. João Eugênio do Prado, a fim de vários esclarecimentos que ainda não tinham conhecimento, e campanhas de prevenção.

Através de gráfico pode-se esclarecidamente verificar a prevalência do HPV e câncer do colo de útero na unidade básica de saúde Dr. João Eugênio do Prado.

1 PAPILOMA VÍRUS HUMANO

Os Papilomas Vírus humanos (HPV) são vírus da família Papillomaviridae, capazes de induzir lesões de pele ou mucosa, as quais mostram um crescimento limitado e freqüentemente regridem espontaneamente. Existem mais de cem subtipos diferentes de HPV.

A principal via de transmissão do Papiloma Vírus Humano (HPV) é a sexual, tanto em homens como em mulheres, mas outras formas de contágio são descritas na literatura: por via sanguínea, pelo canal do parto (no momento do nascimento) e até mesmo pelo beijo. As infecções clínicas mais comuns ocorrem nas regiões genitais como vulva, ânus e pênis (CASTRO, 2006).

Também existem estudos que demonstram a presença rara dos vírus na pele, na laringe (cordas vocais) e no esôfago. Já as infecções subclínicas são encontradas no colo do útero. De fundamental importância é a constatação de que o desenvolvimento de qualquer tipo de lesão clínica ou subclínica em outras regiões do corpo, que não genital, é bastante raro (ANDRADE, 2006).

Quanto à sua malignidade nem todos os subtipos do vírus HPV podem se transformar em uma lesão maligna, e os tipos mais comumente associados às verrugas, na sua grande maioria, não são os mesmos encontrados nos tumores malignos. Daí a classificação dos HPV em tipos de baixo e de alto risco oncogênico. Assim, os HPV de tipo 6 e 11, encontrados na maioria dos condilomas genitais e papilomas laríngeos, parecem não oferecer nenhum risco de progressão para malignidade, apesar de serem encontrados em pequena proporção de tumores malignos. Os vírus de alto risco (HPV tipos 16, 18, 31, 33, 45, 58 e outros) têm probabilidade maior de persistir e estar associados a lesões malignas (FERNANDEZ, 2002). Os HPVs são especializados para replicação no epitélio e geram infecções na pele e superfícies mucosas expostas ao ambiente externo. Os diferentes tipos tendem a causar

manifestações clínicas características. E, então possuem tropismo para o epitélio escamoso da pele e mucosa, com lesões proliferativas de diferente potencial de malignidade. (FERNANDEZ, 2006).

É importante salientar que hoje as pesquisas e trabalhos relacionados ao HPV têm como objetivo principal na maioria das vezes, a relação destes vírus ao câncer do colo de útero, e também demonstrar a população os índices já existentes para a conseqüente conscientização dos perigos causados pelo HPV (NICOLAU, 2005).

Entre as recomendações, é fundamental que se invista em educação, especialmente dos adolescentes, estimulando o uso do preservativo para prevenção da transmissão do vírus; além disso, as pesquisas devem continuar na busca de métodos diagnósticos mais sensíveis e de menor custo para dar cobertura a toda população feminina suscetível e de risco. Isso propiciará possibilidade de tratamento restrito às doenças precursoras do câncer cervical e intervenção mais precoce nos casos de doença invasora. (CASTRO, 2003).

Em relação à vacinação contra os principais tipos virais envolvidos no desenvolvimento do câncer do colo uterino, os primeiros resultados dos estudos (que hoje se encontram em fase 3) são promissores. Porém, deve-se ter em mente que ainda demandará algum tempo para que ela esteja disponível para uso populacional e, principalmente, para se ter o real impacto sobre o risco do câncer cervical (JACYNTHO, 2006).

1.1 Histórico

Popularmente, essa doença é conhecida como condiloma acuminado, verrugas genitais, crista de galo (devido à semelhança de sua aparência com a crista do galo), entre outros nomes. Às vezes, assemelha-se à couve flor. A palavra condiloma originou-se do idioma grego que significa tumor redondo e acuminado (pontudo, elevado). (HALBE, 200).

A doença foi associada a práticas homossexuais e registrada por poetas eróticos e satíricos bem como escritos médicos (HALBE, 2000).

No século XVIII, chegou a ser confundida com manifestações da sífilis e, posteriormente, com a gonorréia.

No final do século XIX, as verrugas genitais passaram a ser correlacionadas às verrugas cutâneas. Nesta época, observou-se a presença de ambos os tipos de verrugas, com grande semelhança histológicas, em alguns pacientes, e constatou-se o desenvolvimento de verrugas cutâneas em área extragenitais inoculadas com extrato de verrugas, o que originou a chamada teoria unitária (LEITE, 2003).

Para demonstrar a origem virótica das verrugas cutâneas, observou-se em um extrato de cinco papilomas cutâneo, através da microscopia eletrônica, a presença de partículas viróticas arranjadas em padrão de cristal (ALMEIDA FILHO, 1994).

Através da microscopia eletrônica, no fim da década de 60, detectaram-se partículas virais com morfologia típica de papiloma vírus em espécime de verruga genital, identificando como o agente etiológico do condiloma. No início dos anos 70, observou-se em estudo epidemiológico que a transmissão do papiloma vírus humano (HPV) ocorria provavelmente por contato sexual e com período de incubação variável entre três semanas e oito meses (LEITE, 2003).

Ainda nessa época, as lesões verrucosas eram reconhecidas acometendo a região genital externa, raramente eram identificadas na cérvix uterina ou na vagina. Somente na segunda metade dos anos 70 foram apresentados estudos demonstrando os aspectos citológicos, colposcópicos e histopatológicos provocadas pelo HPV, seriam passíveis de transformação maligna. (NICOLAU, 2005).

Em 1981 foram publicados os primeiros relatos sobre a detecção, por hibridização molecular, do DNA HPV em células neoplásicas do trato genital (LEITE, 2003).

1.2 Biologia do HPV

O HPV pertence à família dos Papovavírus; esta é dividida em duas subfamílias ou gêneros e Papillomavírus. O nome da família é mais indicativo da história do vírus do que dos seus tipos. Papova não é derivado das subfamílias, mas sim dos primeiros vírus descritos para definir a família: *Rabbit Papilloma vírus*, *Moiise I'Olioma ytus* e *Simian I'Acnolating vírus*.

Nos tecidos humanos, as partículas virais infectivas são encontradas preferencialmente nas células escamosas em fase terminal de diferenciação, em relação às células da camada basal. Nas células malignas o DNA viral se encontra integrado ao genoma das células do hospedeiro, próximo a proto-oncogenes celulares, e os genes E6 e E7 são expressos de maneira descontrolada e excessiva. Toda via, em células normais infectadas de forma latente, o DNA viral se encontra na forma plasmidial e E6 e E7 são expressos de maneira normal. Essa diferença é devido a presença de um outro gene, o gene E2, que controla a expressão de E6 e E7. o gene E2 é funcional quando o DNA viral se encontra na forma plasmidial, mas é ativo quando integrado. Na forma de plasmídeo não há multiplicação virótica, porém a persistência do genoma virótico estimula a multiplicação do DNA celular e induz mudanças, assim, a multiplicação celular impede a multiplicação virótica independente (JAWERTZ, 1998, p.168).

O vírus possui um genoma de DNA de cadeia dupla combinado com histonas formando um complexo semelhante a uma cromatina, contido num capsídeo externo de proteína virótica. Este capsídeo é formado por 72 subunidades (capsômeros), com arranjo icosaédrico, sendo por este motivo, de aparência esférica à microscopia eletrônica. As partículas do Papillomavírus têm 52-55 nm de diâmetro.(HALBE, 2000).

A análise estrutural fina pela microscopia crioeletrônica, com técnica de reconstrução tridimensional, mostra que dos 72 capsômeros, 60 são hexaméricos e 12 são pentaméricos (LEITE, 2003).

Todos os HPVs são trópicos para as células epiteliais escamosas. A infecção produtiva das células pelo vírus do papiloma pode se dividir em fases precoces e tardias, ligadas ao estado

de diferenciação da célula epitelial. Os vírus infectam as células basais, as únicas capazes de divisão no epitélio, desta forma há indução de lesão persistente.(HALBE, 2000).

À medida que as células se diferenciam, há maior produção de antígenos e replicação viral nas células superficiais, de modo que a quantidade de DNA aumenta em direção à superfície do epitélio. Durante este processo há acúmulo de proteínas do genoma e proteínas estruturais relacionadas ao capsídeo. As partículas virais são liberadas por interferência da proteína codificada a partir do gene E4 que desestabiliza a trama de ceratina intracelular (CAPITÃO, 2001).

1.3 Formas de contaminação

Considera-se que o HPV seja de transmissão preferencialmente sexual. São inúmeras as evidências desta forma de contaminação. Todavia, os pesquisadores em geral não chegaram à conclusão de qual seria a chance de contágio a partir do contato com um(a) parceiro(a) contaminado(a). Também não é conhecido o período de incubação. Alguns autores citam um período de incubação de semanas, mas isto somente está documentado em relação à forma clínica da infecção (condiloma). Não é conhecido o intervalo mínimo entre a contaminação e a detecção de DNA viral ou o estabelecimento de uma lesão subclínica. Isto tem levado pacientes e médicos a algumas dúvidas que traduzem a curiosidade em identificar qual foi o (a) parceiro (a) contaminante. Ora, como não conhecemos o período de incubação e como sabemos da possibilidade de o vírus permanecer em estado latente por longos períodos sem nenhuma manifestação clínica ou detecção pela citologia, é virtualmente impossível, na rotina clínica, estabelecer a época provável de contaminação. Esta resposta poderá ser buscada com outros dados, como por exemplo a existência de um parceiro único ou um contato sexual suspeito (HALBE, 2000).

Nicolau sugere, ainda, que nem todo contato com o HPV é capaz de estabelecer uma infecção. Argumentam que, como a infecção inicia-se pela camada basal do epitélio, esta tenderia a ocorrer em locais onde a camada basal está exposta, como na junção escamo-colunar (JEC) ou após microtraumas como possivelmente ocorrem durante o coito. As lesões em locais extra-genitais como cavidade oral e mamilos são raras (NICOLAU, 2005).

Esta teoria explicaria, ainda, porque nas outras possíveis formas de contaminação, na maioria das vezes não se verificam lesões. Foi demonstrado a presença do HPV em líquido amniótico e na pele e orofaringe de recém-nascidos, em proporções de até 73%. Apesar destas altas cifras, não observamos uma grande proporção de crianças com lesões como seria esperado caso toda contaminação resultasse em lesão. Ao contrário, estes casos são esporádicos e traduzem-se pela presença de condilomas na genitália externa de bebês e pré-escolares, além da papilomatose juvenil recorrente, na qual estão presentes lesões na orofaringe. Jacyntho demonstrou a presença de partículas do HPV em secreções vaginais, superfícies contaminadas, instrumental cirúrgico e fumaça de procedimentos eletrocirúrgicos ou a laser. A questão que permanece sem resposta é se estas partículas virais seriam contaminantes (JACYNTHO, 2006).

1.4 Fatores de risco

A análise dos fatores de risco é uma das armas mais poderosas que a epidemiologia fornece para uma avaliação das hipóteses relativas à etiologia das doenças. Estudos posteriores podem ou não estabelecer a validade de tais hipóteses (NICOLAU, 2005).

Fatores tais como: relacionamento sexual precoce, casamento em idade muito jovem, idade jovem na primeira gravidez, parceiros sexuais múltiplos e múltiplos casamentos são as maneiras que um agente venéreo, provavelmente o HPV, poderia entrar em contato com a **mucosa** cervical. E evidente, também, que todos estes fatores estão muito correlacionados e,

assim, é necessária uma atenção especial para avaliar-se o papel dos fatores de confusão (HALBE, 2000).

Segundo Harris (1980, p.6) “o número de parceiros sexuais distingue-se como um fator independente da idade da primeira relação sexual”. O risco relativo encontrado para jovens antes dos 17 anos foi de 1,55 se tivesse apenas um parceiro, crescendo para 7,53, se tivesse 6 ou mais parceiros. O mesmo autor também relatou que os fatores de risco identificados para o carcinoma "in situ" foram similares para aqueles identificados para o câncer invasivo, dando suporte às hipóteses de que ambos fazem parte de um "continuum".

Um importante aspecto no estudo das possíveis influências do tabagismo no câncer cervical, é a avaliação de vários fatores de confusão, especialmente comportamento sexual e classe social (LEITE, 2003).

Segundo Clarke (1982, p.13) “existe um risco relativo de 2,3 para o câncer cervical invasivo em fumantes e de 1,7 para ex-fumantes, controlando para classe social e para idade ao primeiro coito”. O número de parceiros sexuais não foi controlado.

Foi sugerido duas principais hipóteses para possíveis mecanismos biológicos que poderiam estar relacionados com o fumo e o câncer cervical: um seria o efeito carcinogênico de substâncias provindas do cigarro e excretadas no muco cervical, e o outro seria possíveis efeitos imunossupressivos (BRINTON, 1986).

Outros fatores, especialmente a dieta, educação, higiene e infecções genitais inespecíficas, têm sido menos estudados do que os fatores previamente revisados. Entretanto, Cramer (1982, P.21) declarou - com muita propriedade - sua crença de que “nenhum agente poderia ser considerado fator causativo único do câncer cervical”.

1.5 Sintomas

As infecções ano genitais pelo HPV podem apresentar três formas distintas.

A forma clínica caracteriza-se pela verruga genital visível a olho nu. Possui um aspecto áspero e irregular lembrando o aspecto de uma couve-flor, pode aparecer como condiloma acuminado, plano e gigante. A mais comum é a forma acuminada, que é uma forma verrugosa de cor rósea, de superfície rugosa, consistência firme, conhecida como crista de galo. A forma plana aparece no colo do útero como tecido branco acompanhado ou não de alterações vasculares. O condiloma gigante, como o próprio nome o diz, é a forma vegetativa exuberante de crescimento às vezes muito rápido (HALBE, 2000).

A forma subclínica na maioria dos casos, apresenta-se sem sintomas ou apenas com sinais incharacterísticos - prurido, ardência, umidade e dor durante a relação sexual. Para identificá-las e visualizá-las se faz necessário à utilização de métodos diagnósticos específicos, como as técnicas de magnificação e aplicação de reagentes, utilizando equipamentos de leitura como o colposcópico e peniscópico (HALBE, 2000).

A forma latente é caracterizada apenas pela presença do vírus, não apresenta sinais para diagnóstico. Para os pacientes com histórico de infecções pelo HPV, aconselha-se juntamente com os exames de rotina, acrescentar diagnósticos com técnicas de biologia molecular, as quais permitem a identificação do DNA viral. Sua localização, na maioria das vezes, é multicêntrica e não apresenta distribuição uniforme (HALBE, 2000).

1.6 Tratamento

O tratamento da infecção pelo HPV tem sido alvo de controvérsia. A indicação do tratamento para as lesões clínicas (condilomas) não é discutida, já que são desfigurantes,

podem confluir e se tornar grandes e ser repetidamente traumatizadas ou infectadas. A forma terapêutica escolhida depende da experiência pessoal de cada um e existe sempre uma possibilidade significativa de recorrências. Já quanto à forma subclínica sem neoplasia intra-epitelial, existe uma grande discussão. Renomadas autoridades no assunto recomendam tratamentos bastante lógicos e coerentes, porém, sem comprovação de sua efetividade, enquanto outros recomendam apenas tratar as lesões clínicas e observar as lesões subclínicas. Há consenso de que não há tratamento capaz de erradicar o vírus e, portanto, não há proposta terapêutica atualmente disponível para a infecção latente (HALBE, 2000).

As formas terapêuticas correntes para a forma clínica de infecção pelo HPV podem ser divididas entre as que visam a lesão (destrutivas ou excisionais) e as que visam o sistema imunológico, chamadas de imunomoduladoras (CASTRO, 2006).

Na terapia destrutiva, o objetivo é eliminar as células infectadas e inclui a destruição tecidual ou citotoxicidade química. Técnicas cirúrgicas usadas com algum sucesso são: excisão local, crioterapia, vaporização por laser de CO₂ e eletrocauterização. Estas terapias podem ser dolorosas, deformantes e, em lesões extensas, impraticáveis. Ainda não está claro se as freqüentes recorrências são devidas à reativação de infecção subclínica ou latente de epitélio normal que foi deixado sem tratamento (CASTRO, 2006).

Assim como a destruição física, a citotoxicidade não tem especificidade para os tecidos infectados, podendo levar a lesões importantes nas áreas clinicamente sadias.

Uma característica marcante das doenças relacionadas ao HPV é a possibilidade de remissão espontânea devida à resposta imune sistêmica. Por esta razão, a estimulação do sistema imune tem sido atrativa. Dentre estes métodos, ressaltamos o interferon, o imiquimod e as vacinas com partículas similares ao HPV (CASTRO, 2006).

Em mãos experientes, o laser de CO_2 é muito efetivo no tratamento de condilomas. Causa destruição local com controle de profundidade de lesão tecidual com rápida cicatrização e bom efeito estético. Todavia é de alto custo e requer anestesia para sua realização (CASTRO, 2006).

Também conhecida como exérese eletrocirúrgica, exérese por alça diatérmica, LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) ou LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone), consiste na utilização de um eletrobisturi de alta frequência com eletrodo metálico em diversos formatos, capaz de fazer uma excisão local sob controle colposcópico. Sua aplicação vem sendo advogada para exérese de qualquer lesão benigna ou NIC. Sua vantagem sobre o laser é o baixo custo e sobre as técnicas destrutivas a de fornecer fragmentos teciduais para exame histopatológico. Este procedimento requer anestesia e exige treinamento do operador (CASTRO, 2006).

2 DETECÇÃO DO HPV

O diagnóstico da infecção por HPV leva em conta os dados da história, exame físico e exames complementares com a pesquisa direta do vírus ou indiretamente através das alterações provocadas pela infecção nas células e no tecido (NICOLAU, 2006).

Papanicolau (Papanicolaou) ou Colpocitologia oncótica é o exame preventivo do câncer de colo uterino. Nome origina-se do médico greco-americano Georgios Papanicolaou (1883-1962), considerado o pai da citopatologia. O exame deve ser realizado em todas as mulheres com vida sexual ativa ou não, pelo menos uma vez ao ano. Após 3 exames anuais consecutivos normais, o teste de Papanicolau pode ser realizado com menor frequência, podendo ser, em mulheres de baixo risco, até a cada 3 anos, de acordo com a análise do médico, porém mulheres com pelo menos um fator de risco para câncer do colo uterino devem continuar se submetendo ao exame anual. Consiste basicamente na coleta de material do colo uterino com uma espátula especial, sendo este material colocado em uma lâmina e analisado posteriormente por patologista ao microscópico. É citológico, examina a morfologia das células da mucosa do colo do útero, analisa alterações nas células cervicais, chamadas de displasia cervical. A displasia que se desenvolve deve-se a infecção causada pelo vírus HVP (CALADO, 2005).

O exame de Papanicolau também pode diagnosticar doenças sexualmente transmissíveis ou o condiloma, uma afecção que pode levar a uma doença maligna. O teste é um exame de triagem. Desta maneira não define diagnósticos definitivos, mas levanta suspeitas. É necessária a confirmação por outros métodos (NICOLAU, 2006).

O exame citológico é simples, indolor e é oferecido gratuitamente pelo sistema público de saúde em qualquer unidade básica do Sistema Único de Saúde e também em todas as

faculdades de Medicina do Brasil, porém algumas mulheres ainda deixam de se submeter por medo, desinformação ou vergonha (NICOLAU, 2006).

Colposcopia e Peniscopia são exames feitos por um aparelho chamado colposcópico, que aumenta o poder de visão do médico, permitindo identificar as lesões em vulva, vagina, colo do útero, pênis e região anal.

Além de se realizar a biópsia como método de diagnóstico para esta infecção hoje a captura híbrida é o exame mais moderno para fazer o diagnóstico do HPV. Teste de hibridização molecular que detecta, com alta sensibilidade e especificidade, o DNA dos HPV em amostra de escovado ou biópsia do trato genital inferior, definindo o tipo e a quantidade viral (CALADO, 2005).

Mulheres positivas para o teste de HPV, as com citologia normal não devem ser imediatamente referidas para colposcopia, a menos que haja outra indicação clínica. Considerando a comum natureza transitória da maioria das infecções de HPV, a resposta clínica mais apropriada é retestar a persistência do HPV após 1 ano. Mulheres com ASCUS e HPV negativas devem ter a citologia repetida em um ano, enquanto que aquelas com ASCUS e HPV positivo, são melhores controladas pela avaliação colposcópica (CALADO, 2005).

Os tratamentos têm por objetivo reduzir ou eliminar as lesões causadas pela infecção. A forma de tratamento depende de fatores como idade da paciente, tipo, extensão e localização das lesões, e pode ser cirúrgico, tópico ou medicamentoso.

3 A RELAÇÃO DO HPV COM O CÂNCER DO COLO UTERINO

O câncer do colo do útero é considerado uma neoplasia que pode ser prevenida, uma vez que estes tumores têm uma progressão relativamente lenta e existe uma forma simples e relativamente eficiente de detecção das lesões precursoras. O seu perfil epidemiológico é de uma doença relacionada à atividade sexual, etiologicamente relacionada a um agente sexualmente transmissível, o papilomavírus humano (HPV). As variáveis de risco clássicas para o câncer do colo do útero são essencialmente as mesmas atribuídas à infecção genital por HPV, sendo as mais importantes o número de parceiros sexuais e a idade precoce do primeiro coito. Em torno de 90% dos tumores malignos e lesões precursoras cervicais contem o material genético de alguns tipos destes vírus, reforçando o seu papel na indução destas neoplasias. Além disso, frequências relativamente altas de mulheres normais estão infectadas por HPV, sendo que a prevalência é maior entre adolescentes e mulheres jovens. Entretanto, apenas uma pequena porcentagem delas desenvolverá câncer de colo uterino, o que está na dependência de uma série de fatores (CARVALHO, 2000).

Nos últimos anos tem-se constatado uma impressionante evolução quanto à relação entre câncer de colo uterino e HPV; assim, entre os anos 70 e 80 surgiram às primeiras evidências da provável associação e, no final dos anos 90, descrevia-se a presença viral em aproximadamente 100% dos casos de câncer cervical; por isso, passou-se a afirmar que não existe câncer do colo sem HPV (NICOLAU, 2002).

Admitia-se, naquela época, que ao se utilizar um teste biomolecular para a detecção do DNA viral, poderíamos identificar mais mulheres com risco para o desenvolvimento da neoplasia e, com isto, diminuir a mortalidade pela doença, que especialmente no nosso meio, é um grave problema de saúde pública, visto que é um dos mais importantes tumores da

genitália feminina e a maior parte dos casos que procuram os serviços públicos são diagnosticados em estágios avançados.

Na década de 80, surgiram as primeiras evidências da relação entre infecção viral e desenvolvimento da neoplasia invasora do colo uterino. Aventava-se a hipótese de causa e efeito pelos estudos de biologia molecular. Na década seguinte, notava-se nítida tendência de se utilizar estas técnicas para rastreamento primário do câncer do colo do útero; atualmente, vários estudos e o FDA dos EUA aconselham a captura híbrida para pesquisa do HPV, juntamente com o exame de Papanicolau para o rastreamento primário de câncer do colo em mulheres com 30 anos ou mais (NICOLAU, 2002).

O ambulatório de Ginecologia Preventiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço Professor José Aristodemo Pinotti) tem procurado estabelecer programas de saúde voltados à assistência integral à saúde da mulher e, neste sentido, o rastreamento do câncer de colo uterino adquire grande importância. A diversidade de condições das mulheres atendidas em serviços públicos de saúde torna necessárias reavaliações periódicas, através das quais se podem estabelecer metas de assistência, orientação e tratamento, respeitando características sociais e culturais para melhor atender suas necessidades. Da mesma forma, a análise de resultados permite definir outras necessidades da população atendida ou mesmo redimensionar a forma de atendimento.

A análise dos fatores de risco é uma das armas mais poderosas que a epidemiologia fornece para uma avaliação das hipóteses relativas à etiologia das doenças. Estudos posteriores podem ou não estabelecer a validade de tais hipóteses.

Fatores tais como: relacionamento sexual precoce, casamento em idade muito jovem, idade jovem na primeira gravidez, parceiros sexuais múltiplos e múltiplos casamentos são as

maneiras que um agente venéreo, provavelmente o HPV, poderia entrar em contato com a mucosa cervical. E evidente, também, que todos estes fatores estão muito correlacionados e, assim, é necessária uma atenção especial para avaliar-se o papel dos fatores de confusão.

Segundo Harris (1980, p.6) “o número de parceiros sexuais distingue-se como um fator independente da idade da primeira relação sexual”. O risco relativo encontrado para jovens antes dos 17 anos foi de 1,55 se tivesse apenas um parceiro, crescendo para 7,53, se tivesse 6 ou mais parceiros. O mesmo autor também relatou que os fatores de risco identificados para o carcinoma "in situ" foram similares para aqueles identificados para o câncer invasivo, dando suporte às hipóteses de que ambos fazem parte de um "continuum".

Um importante aspecto no estudo das possíveis influências do tabagismo no câncer cervical é a avaliação de vários fatores de confusão, especialmente comportamento sexual e classe social.

Segundo Clarke (1982, p.13) “existe um risco relativo de 2,3 para o câncer cervical invasivo em fumantes e de 1,7 para ex-fumantes, controlando para classe social e para idade ao primeiro coito”. O número de parceiros sexuais não foi controlado.

Foi sugerido duas principais hipóteses para possíveis mecanismos biológicos que poderiam estar relacionados com o fumo e o câncer cervical: um seria o efeito carcinogênico de substâncias provindas do cigarro e excretadas no muco cervical, e o outro seria possíveis efeitos imunossupressivos (BRINTON, 1986).

Outros fatores, especialmente a dieta, educação, higiene e infecções genitais inespecíficas, têm sido menos estudados do que os fatores previamente revisados. Entretanto, Cramer (1982, P.21) declarou - com muita propriedade - sua crença de que “nenhum agente poderia ser considerado fator causativo único do câncer cervical”,

A progressão tumoral, desde a infecção pelo HPV, está também sujeito a fatores ambientais, como carcinógenos químicos e físicos, ou restritos ao hospedeiro, tais como hormônios, resposta imune, herança genética, entre outros (HALBE, 2000).

Os HPVs induzem proliferações epiteliais da pele ou mucosa, as quais mostram um crescimento limitado e freqüentemente regridem espontaneamente. O tempo de incubação pode ser muito variável e pouco é conhecido sobre a latência ou persistência desses vírus no organismo. É muito interessante que os diferentes tipos de HPVs mostram uma preferência, muitas vezes exclusiva, pelo tecido que infectam.

A base dessa especificidade tissular é ainda desconhecida, mas acredita-se que possa ser devida à presença de receptores específicos na superfície das células epiteliais, ainda não identificados, seja a fatores intracelulares essenciais à replicação e/ou transcrição dos genomas virais.

4 NIC E RASTREIO DO CÂNCER

NIC é a classificação citológica de Richart, que persiste no potencial evasivo das lesões intra-epiteliais, qualquer que seja o fenótipo das anomalias celulares, reunindo-as em um só grupo, sob denominação de neoplasias intra-epitelial cervical.

Richart alegou tal classificação pela dificuldade em prever a evolução clínica apenas pelo exame microscópico citológico ou histológico (KOSS, 1997).

O rastreio do câncer cérvico-uterino é a questão mais importante relacionada ao HPV. Apesar de todo o conhecimento relacionando o HPV ao câncer cervical, sua prevenção ainda é um grande desafio. À exceção das NIC, não há evidências de que o tratamento de lesões relacionadas ao HPV sejam eficazes em prevenirem o futuro desenvolvimento neoplásico. Nosso objetivo então é o adequado rastreio, diagnóstico e tratamento dos precursores do câncer cervical.

Atualmente são considerados precursores do câncer cervical as lesões intra-epiteliais com maior probabilidade de progressão caso não sejam tratadas. Nesta categoria incluem-se as NIC II e III, ou lesões intra-epiteliais de alto grau já que as atipias de menor grau têm uma maior probabilidade de regredirem mesmo sem tratamento. A multiplicidade de termos usadas nas classificações citológicas e histológicas têm levado à uma confusão e com o objetivo de esclarecer sua equivalência, citamos o quadro a seguir.

Quadro – Equivalência de nomenclaturas citológicas e histológicas das lesões pré-invasivas do câncer cervical uterino.

Classificação citológica de Papanicolaou	Classificação Internacional de Doenças (OMS - 1952-1973)	Classificação de Richart (1968)	Classificação citológica pelo Sistema de Bethesda (1989)	Proposta de classificação histológica análoga ao Sistema Bethesda (Richart, 1990 ³⁰)
Classe I	-		Normal	-
Classe II	-		Alterações benignas	-
	Displasia leve	NIC I	LSIL	NIC de baixo grau
Classe III	Displasia moderada	NIC II		
	Displasia acentuada	NIC III	HSIL	NIC de alto grau
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>			
Classe V	Câncer	Câncer	Câncer	Câncer

Fonte: The Bethesda System for reporting cervical cytology: definitions, criteria and explanatory notes. 2nd Edition, Springer, 2004.

5 VACINAS

Em 2006 chegam ao Brasil dois tipos de vacinas para prevenir a infecção pelo HPV.

Não servem para quem já tem o HPV. Mas devem ser usadas por quem não tem e não quer se infectar com o HPV.

Há uma centena de tipos de HPV, mas a maioria das infecções é causada por apenas quatro deles. As versões 16 e 18 do vírus são responsáveis por 70% dos casos de câncer de colo de útero. Já os HPV 6 e 11 respondem por 90% das verrugas genitais.

Fabricada pelo laboratório Merck Sharp & Dhome, a Gardasil evitará infecções desses quatro subtipos de HPV. Dessa forma, a vacina é capaz de evitar 70% dos casos de câncer de colo de útero e 90% dos de verrugas genitais.

Desenvolvida pelo Glaxo SmithKline, a Cervarix age contra os subtipos 16 e 18. Esta vacina se mostrou capaz de evitar 70% dos casos de câncer de colo de útero.

Estas vacinas deverão ser utilizadas em meninas antes do início da atividade sexual já que o HPV é transmitido sexualmente.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

Pesquisa documental realizada na Unidade Básica de Saúde Dr. João Eugênio do Prado, referente ao período de 1999 até março de 2006, em todas as mulheres que realizaram o exame de Papanicolau, totalizando um número de 5172 mulheres atendidas. Deste total foram excluídas 5118 mulheres que não apresentaram a infecção pelo HPV.

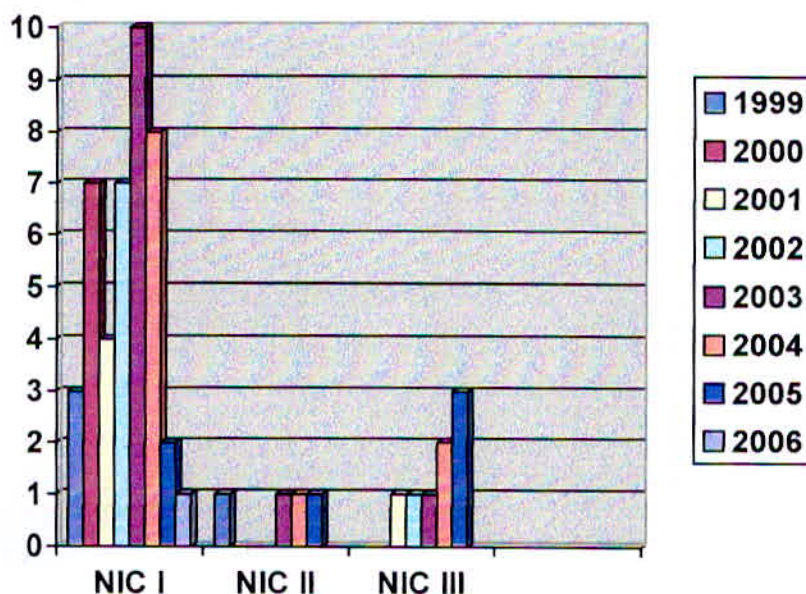
A pesquisa documental ocorreu após a assinatura de um termo de consentimento por parte da enfermeira responsável por esta Unidade e por nós, realizadoras deste trabalho.

7 RESULTADOS

O gráfico abaixo demonstra a realidade dos casos de HPV ocorridos nos anos de 1999 à março de 2006, e o grau das lesões; onde observamos as lesões ocorridas em cada ano respectivamente.

Observou-se que em 1999 até 2006, ocorreram lesões do tipo NIC I, já as lesões NIC II só ocorreram nos anos de 1999, 2003, 2004 e 2005. A ocorrência das lesões tipo NIC III só foram diagnosticadas nos anos de 2001, 2002, 2003, 2004 e 2005. Estas lesões NIC III são consideradas lesões graves ou carcinoma *in situ*, o que revela que o HPV está diretamente relacionado com o câncer do colo uterino.

Gráfico 1-Relação geral dos resultados.



8 DISCUSSÃO

O HPV é um dos agentes que favorecem para o desenvolvimento do câncer do colo de útero. Entretanto, o fato de apenas uma fração das pacientes infectadas por este vírus progredir para o câncer indica que o HPV isolado não é suficiente e traz a questão para a existência de co-fatores. A suscetibilidade genética poderia ser um co-fator importante neste aspecto.

No presente estudo, encontramos 8 mulheres com lesão do tipo NIC III, que significa desarranjo celular em todas as camadas do epitélio e carcinoma *in situ*.

O HPV atinge o núcleo das células basais através de microlacerações no epitélio; os primeiros sinais de transcrição do genoma virótico aparecem cerca de quatro semanas após a infecção (SANTOS, 2003).

Podemos perceber que na Unidade Básica de Saúde Dr. João Eugênio do Prado, em Varginha, o fluxo de pacientes para fazer o exame de Papanicolau é alto. Tanto que, de 1999 até março de 2006, foram realizados 5.172 exames.

As mulheres infectadas pelo vírus do HPV, na grande maioria das vezes, demonstraram o grau de escolaridade muito baixo, o que nos fez constatar, que a falta de instrução e informação, é um fator contribuinte para a contração do vírus, e mais relevante ainda, a demora para seu tratamento.

Hoje, frente a uma sociedade com comportamentos humanos muito variados, onde há necessidade de realizar campanhas preventivas, para que não só pessoas com alto grau de instrução possa estar a parte de toda complexibilidade de patologias que podem ser evitadas, através de um comportamento seguro e saudável; faz-se necessário pesquisas para que possamos ter uma idéia consistente de como prevenir, tratar e informar uma população, como esta em questão, carente de caráter educativo e com tantas dificuldades terapêuticas.

CONCLUSÃO

Foi realizada uma pesquisa documental, onde 5.172 mulheres atendidas na Unidade Básica de Saúde Dr. João Eugênio do Prado em Varginha, nos anos de 1999 até março de 2006, que fizeram o exame de Papanicolau. Encontramos 54 mulheres infectadas pelo HPV, sendo que apenas 8 mulheres desenvolveram para o carcinoma *in situ*. A partir deste levantamento, comprovamos que realmente o HPV é uma doença presente em alto índice na nossa sociedade, e a maioria destas mulheres possuíam um grau de escolaridade muito baixo. O que nos reafirmou que a falta de informação e carência educacional é um fator essencial no desconhecimento não só no que diz respeito à infecção pelo HPV, mas também outras doenças sexualmente transmissíveis e o desconhecimento da importância do uso do preservativo.

Novas pesquisas podem ser realizadas sobre este assunto, por ser um tema muito abrangente e apesar de polêmico ser ainda bastante desconhecido não só para a população carente mais também nas classes sociais mais elevadas.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA FILHO, Jacyntho. **Falando sobre o HPV**. São Paulo: Garnet, 1994.

BEAUVOIR, S. **O segundo sexo**. 3. ed. São Paulo: Difusão Européia do Livro, 1999.

BRINTON, Lenis. **Cigarette smoking and invasive cervical cancer**, Flórida, v.1, n.2, p. 18-39, jan. 1986.

CAPITÃO, João Alfredo. **Psicologia clínica e sexualidade**. 2. ed. São Paulo: Artemed, 2001.

CARVALHO, Júlio José M. Manoel. **Manual prático do HPV papiloma vírus humano**. São Paulo: Garnet, 2004.

CARVALHO, Júlio José M.; AYACAVA Nadir. **Papiloma vírus humano**. São Paulo: BG Cultura, 2000.

CASTRO, Therezita Peixoto. **Papiloma vírus humano**. 2. ed. São Paulo: Artemed, 2006.

CRAMER, D.W. **Uterine cervix**. Philadelphia, 1982.

FERNADEZ, André de Paula. **Analysis of the p53 and papillomavirus detection in smears from cervical lesion**. 6. ed. New York: Clinical, 2002.

GOMES, Cíntia. **Estudo da ocorrência de sífilis entre adolescentes e outros grupos específicos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Cruz, 2004.

HALBE, Hans Wolfgang. **Tratado de ginecologia**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2000.

JACYNTHO, Cláudia. **HPV hoje**. 2. ed. São Paulo: Biovida, 2006.

JAWERTZ, Ernest. **Microbiologia médica**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

KURMAN, Robert J.; SALOMON, Diane. **O sistema Bethesda para o relato de diagnóstico citológico cervicovaginal**. São Paulo: Revinter, 1997.

LEITE, Roseli Leite de Freitas. **Apostila didática de citologia esfoliativa**. Franca, Curso de Biomedicina, Universidade de Franca, 2003. 120 p. (apostila xerocada).

LYRA, Ricardo, CALADO, Adriano Almeida. **Sintomas Clínicos do HPV**. 3. ed. São Paulo: Vida, 2004.

SOARES, José Luís. **Biologia Básica**. 3. ed. DF: Scipione, 1998.

VILLA, L. **O papel do papilomavirus na neoplasia genital feminina**. São Paulo: Roca, 1995.

Apêndice

De acordo com as tabelas abaixo obtivemos os seguintes resultados:

42 mulheres infectadas pelo HPV com lesão NIC I, que significa alteração celular que acomete as camadas basais do epitélio estratificado do colo do útero (displasia leve). Cerca de 80% das mulheres com este tipo de lesão apresentaram regressão espontânea.

4 mulheres infectadas pelo HPV com lesão NIC II, que é a existência do desarranjo celular em até três quartos de espessura do epitélio, preservando as camadas mais superficiais (displasia moderada).

8 mulheres infectadas pelo HPV e com lesão do tipo NIC III, que é a observação do desarranjo em todas as camadas do epitélio (displasia acentuada e carcinoma *in situ*), sem invasão do tecido conjuntivo adjacente.

Tabela 01 – Referente às pacientes que realizaram o exame de Papanicolau no ano de 1999.

NOME	IDADE	GRAU DE	DATA DA	RESULTADO
		ESCOLARIDADE	COLETA	
P 1	44	1º grau incompleto	15/06	HPV- NIC I
P 2	21	1º grau incompleto	29/07	HPV-NIC I
P 3	29	1º grau incompleto	13/08	HPV-NIC I
P 4	45	1º grau incompleto	28/12	HPV-NIC II

Tabela 02 – Referente às pacientes que realizaram o exame de Papanicolau no ano de 2000.

NOME	IDADE	GRAU DE	DATA DA	RESULTADO
		ESCOLARIDADE	COLETA	
P 5	20	1º grau incompleto	03/01	HPV- NIC I
P 6	39	2º grau incompleto	01/01	HPV- NIC I
P 7	38	1º grau incompleto	15/05	HPV- NIC I
P 8	28	1º grau incompleto	21/06	HPV- NIC I
P 9	43	1º grau incompleto	03/07	HPV- NIC I
P 10	30	1º grau incompleto	06/07	HPV- NIC I
P 11	21	1º grau completo	08/08	HPV- NIC I

Tabela 03 – Referente às pacientes que realizaram o exame de Papanicolau no ano de 2001.

NOME	IDADE	GRAU DE	DATA DA	RESULTADO
		ESCOLARIDADE	COLETA	
P 12	44	1º grau incompleto	05/03	HPV- NIC I
P 13	22	2º grau completo	16/08	HPV- NIC I
P 14	20	1º grau incompleto	24/09	HPV- NIC I
P 15	18	2º grau completo	05/11	HPV- NIC I
P 16	32	1º grau completo	06/11	HPV- NIC III

Tabela 04 – Referente às pacientes que realizaram o exame de Papanicolau no ano 2002.

NOME	IDADE	GRAU DE	DATA DA	RESULTADO
		ESCOLARIDADE	COLETA	
P 17	18	1º grau completo	16/04	HPV- NIC III
P 18	48	1º grau incompleto	14/06	HPV- NIC I
P 19	18	1º grau completo	06/08	HPV- NIC I
P 20	37	1º incompleto	13/08	HPV- NIC I
P 21	27	1º grau incompleto	01/10	HPV- NIC I
P 22	16	1º grau incompleto	02/10	HPV- NIC I
P 24	32	1º grau incompleto	14/10	HPV- NIC I
P 25	21	1º grau completo	15/10	HPV- NIC I

Tabela 05 – Referente às pacientes que realizaram o exame de Papanicolau no ano 2003.

NOME	IDADE	GRAU DE		RESULTADO
		ESCOLARIDADE	DATA DA COLETA	
P 26	17	1º grau incompleto	23/01	HPV- NIC I
P 27	24	1º grau incompleto	28/01	HPV- NIC I
P 28	23	1º grau incompleto	30/01	HPV- NIC I
P 29	23	1º grau incompleto	04/02	HPV- NIC I
P 30	25	2º grau completo	27/02	HPV- NIC I
P 31	50	analfabeta	05/05	HPV- NIC II
P 32	25	1º grau incompleto	17/07	HPV- NIC I
P 33	48	1º grau incompleto	28/07	HPV- NIC I
P 34	24	1º grau incompleto	14/08	HPV- NIC I
P 35	24	1º grau incompleto	16/09	HPV- NIC I
P 36	16	2º grau incompleto	23/09	HPV- NIC I
P 37	42	analfabeta	04/11	HPV- NIC III

Tabela 06 – Referente às pacientes que realizaram o exame de Papanicolau no ano de 2004.

NOME	IDADE	GRAU DE		RESULTADO
		ESCOLARIDADE	DATA DA COLETA	
P 38	32	1º grau incompleto	25/03	HPV- NIC I
P 39	25	2º grau incompleto	30/03	HPV- NIC I
P 40	34	1º grau completo	27/04	HPV- NIC I
P 41	35	1º grau incompleto	04/05	HPV- NIC I
P 42	31	1º grau incompleto	08/06	HPV- NIC I
P 43	21	2º grau completo	05/08	HPV- NIC I
P 44	21	2º grau completo	16/08	HPV- NIC II
P 45	31	1º grau incompleto	25/08	HPV- NIC I
P 46	31	1º grau incompleto	20/10	HPV- NIC III
P 47	53	1º grau incompleto	06/11	HPV- NIC I
P 48	57	1º grau incompleto	22/12	HPV- NIC III

Tabela 07 – Referente às pacientes que realizaram o exame de Papanicolau no ano de 2005.

NOME	IDADE	GRAU DE	DATA DA	RESULTADO
		ESCOLARIDADE	COLETA	
P 49	35	1º grau incompleto	28/03	HPV- NIC I
P 50	37	1º grau incompleto	04/04	HPV- NIC III
P 51	35	superior	12/05	HPV- NIC III
P 52	22	2º grau completo	12/05	HPV- NIC III
P 53	26	1º grau completo	06/09	HPV- NIC I
P 54	76	1º grau incompleto	18/10	HPV- NIC II

Tabela 08 – Referente às pacientes que realizaram o exame de Papanicolau no ano de 2006.

NOME	IDADE	GRAU DE	DATA DA	RESULTADO
		ESCOLARIDADE	COLETA	
P 55	23	1º grau incompleto	22/03	HPV- NIC I