

**FACULDADE BOA VIAGEM
CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL - CCE**

TALYCE DOS REIS FEITOSA

**DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO
(HPV)**

RECIFE – PERNAMBUCO

2013

TALYCE DOS REIS FEITOSA

**DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO
(HPV)**

Monografia apresentada A Faculdade Boa Viagem e Centro de Consultoria Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Citologia Clínica.

Orientadora: Prof^ª. Msc. Héliida Maranhão

RECIFE-PERNAMBUCO

2013

TALYCE DOS REIS FEITOSA

**DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO
(HPV)**

Monografia apresentada para obtenção de grau de Especialização em Citologia Clínica.

Recife, 25 Março de 2013.

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

AGRADECIMENTOS

Agradeço mas uma parte da vida primeiramente a Deus, pois sem ele eu não sou nada, em seguida agradeço a minha família que sempre esta me apoiando em todas as realizações da minha vida.

Agradeço a minha segunda família UFPE do Laboratório de Antibióticos que sempre me deram força pra eu seguir em frente nas realizações de todas as minhas etapas acadêmicas.

Entrego todos os meus sonhos e planos nas mãos destes que foram citados acima, pois sem eles eu não consigo alcançar nada em minha vida. Obrigada por tudo!

“Aquilo que não fazemos aflorar à consciência aparece em nossas vidas como destino...”
“... a finalidade única da existência humana é a de acender uma luz na escuridão do ser...”
“... A luz recai sobre a vida à partir da morte, só quem, na sua alma está pronto para caminhar
através do portal da morte será um homem vivo...”

Carl Gustav Jung

RESUMO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus da família Papilomaviridae capaz de provocar lesões de pele ou mucosa. Pode provocar a formação de verrugas na pele e nas regiões oral (lábios, boca, cordas vocais, etc.), anal, genital e da uretra. As lesões genitais podem ser de alto risco porque são precursoras de tumores malignos especialmente do câncer do colo do útero e do pênis e de baixo risco (não relacionadas ao aparecimento de câncer). A principal forma de transmissão do HPV é por via sexual, sendo a doença sexualmente transmissível (DST) mais frequente. Estima-se que 25 a 50% da população feminina mundial estejam infectadas e que 75% das mulheres contraíam a infecção durante algum período das suas vidas. A maioria das situações não apresentam sintomas clínicos sendo assim diagnosticado pelo histórico do paciente ou provocar o aparecimento de verrugas com aspecto parecido ao de uma pequena couve-flor. O HPV pode ser eliminado espontaneamente, sem que a pessoa sequer saiba que estava infectada. Uma vez feito o diagnóstico, porém, o tratamento pode ser clínico (com medicamentos) ou cirúrgico: cauterização química, eletrocauterização, crioterapia, laser ou cirurgia convencional. A prevenção e a detecção precoce do câncer do colo uterino se resumem em ações e conscientização das mulheres para a realização periódica do exame citopatológico.

Palavras chave: Papilomavírus humano (HPV), exames citológicos, prevenção.

ABSTRACT

The Human Papillomavirus (HPV) is a virus of the family papillomaviridae can cause skin lesions or mucous. Can cause the formation of warts on skin and oral regions (lips, mouth, vocal cords, etc.), Anal, genital and urethra. Genital lesions may be at high risk because they are precursors of malignant tumors especially cancer of the cervix and penis and low risk (not related to the onset of cancer). The main mode of transmission of HPV is through sex, and sexually transmitted disease (STD) more frequent. It is estimated that 25-50% of women worldwide are infected and 75% of women contracting the infection at some time during their lives. Most situations do not exhibit clinical symptoms so diagnosed by patient history or cause warts in appearance similar to that of a small cauliflower. The HPV can be eliminated spontaneously without even knowing that a person who was infected. Once diagnosed, however, treatment can be medical (drug) or surgical: chemical cauterization, electrocautery, cryotherapy, laser or conventional surgery. Prevention and early detection of cervical cancer are summarized in stocks and awareness of women to perform regular Pap smear testing.

Key - words: human papillomavirus, cytological, prevention.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO - Anticoncepcional Oral

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DST– Doenças Sexualmente Transmissíveis

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV – Papiloma Vírus Humano

NIC- Neoplasia Intracervical

PCR – Reação de Cadeia da Polimerase

LISTA DE TABELA

	Pág.
Tabela 1- Tipos de HPV relacionados com a incidência de câncer	17

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1: Coleta de Papanicolau	21

SUMÁRIO

1. Introdução	11
2. Objetivo	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3.0 Fundamentação Teórica	13
3.1 Papilomavírus humano (HPV)	13
3.1.1 Classificação	14
3.1.2 Formas de infecção e fatores de risco predispõem a infecção pelo HPV	16
3.1.3 Aspectos clínicos- epidemiológicos do HPV	17
3.2 Exame de Papanicolau	20
3.2.1 Exame histopatológico	20
3.2.2 Imuno - histoquímica	20
3.2.3 Diagnóstico Citopatológico	20
3.2.3.1 Indicação para rastreamento	21
3.2.3.2 Classificação das Lesões Pré- Neoplásicas do Colo	21
3.3 Tratamento	21
3.4 Prevenção do contágio pelo HPV e desenvolvimento do câncer de colo uterino	23
3.4.1 Vacina contra a infecção pelo HPV	25
4. Conclusão	27
Referências Bibliográficas	28

1. INTRODUÇÃO

O Papilomavirus Humano (HPV) é uma das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) de maior incidência e prevalência no mundo. O Brasil é um dos líderes mundiais em incidência de HPV. A população mais atingida são mulheres na faixa etária entre 15 e 25 anos, embora essa doença também acometa mulheres em outras faixas etárias e também homens (BRASIL, 2011).

Estima-se que de 10% a 40% da população sexualmente ativa, são infectados por um ou mais tipos de HPV, sua presença na gênese do câncer cervico – uterino. (DUNNE; MARKOWITZ, 2006).

O Papiloma é um vírus da família Papilomaviridae capaz de provocar lesões de pele ou mucosa (INCA; 2011). Sua presença no organismo humano provoca doença que se manifesta como infecção nos genitais tanto em homens como mulheres provocando lesões múltiplas, localizadas ou difusas e de tamanho variável. A localização dessas lesões em homens ocorre nas regiões do pênis, sulco bálano-prepucial, região perianal, nas mulheres ocorre na vulva, períneo, vagina e colo do útero. Sua transmissão pode ocorrer durante o ato sexual, sem preservativo, é a principal via de transmissão, por este motivo considera-se como uma Doença Sexualmente Transmissível (DST). (BRÊTAS *et al.*, 2006 & GAMBÁ, 2006).

Segundo FEBRASGO (2006), o diagnóstico considera os dados do histórico do paciente, exame físico e os exames complementares (Papanicolau, histopatológico, PCR peniscopica e imuno-histoquímica).

O tratamento do HPV pode ser feito através de diversos métodos, cada um com suas limitações e com variados graus de eficácia (CONSENSO, 2000). O condiloma acuminado é tratado com aplicação tópica de agentes químicos, pela crioterapia, através de nitrogênio líquido pela eletrocauterização e por cirurgia local (SILVA, 2004).

A prevenção e a detecção precoce do câncer do colo uterino devem ser os principais objetivos da atenção básica para o controle da doença, bem como realizar as orientações para a prevenção da doença (OMS, 2002; PARADA *et al.*, 2008).

Este trabalho foi realizado a partir de revisão literatura, desta forma contribuirá como fonte de informações para estudos posteriores de conhecimento, ação, promoção, prevenção e controle do HPV, pois nas últimas décadas no Brasil o HPV vem causando um grande problema de saúde pública.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Demonstrar a importância do diagnóstico citológico na identificação do papilomavírus humano (HPV).

2.2 Objetivos específicos

- Descrever o Papiloma Vírus Humano.
- Abordar as vantagens e desvantagens dos exames para detecção do HPV.
- Citar a importância da prevenção e do conhecimento do câncer de colo de útero.

3.0 Fundamentação Teórica

3.1 Papilomavírus humano (HPV)

Papilomavírus humano (HPV) é um DNA vírus não cultivável da família do *Papillomaviridae*, possuem pequeno genoma representado por cerca de 8 kb (kilobases), de tamanho, ou seja, constituído por cerca de 8.000 pares de bases e com estrutura física e organização gênica conhecida (GLADWIN; 2002).

Seu DNA é circular de filamento duplo, que é envolvido por um capsídeo protéico desnudo (sem envelope) de formato icosaédrico (20 facetas) (TEIXEIRA; 2007).

Segundo Doobar (2005), papiloma vírus dependem da diferenciação epitelial para completar o seu ciclo. O produto da expressão viral do gene é regulado de acordo com a migração da célula basal em direção à superfície epitelial. A Expressão dos genes E6 e E7 na camada profunda do tecido epitelial (células basais) induzem a célula para a fase S (fase da intérfase onde ocorre a duplicação do DNA), criando um ambiente que é propício para a replicação do genoma viral e da proliferação célula.

A amplificação do genoma que é necessário para a produção de virions infectantes, é impedida até que nível de replicação da proteína viral se eleve e, depende também da co-expressão de várias proteínas virais. Já as proteínas do capsídeo são expressas nas células que também expressam E4 quando a célula infectada entra na camada superficial do tecido epitelial. Ou seja, em consequência da infecção, o DNA viral se estabelece em todas as camadas do epitélio, mas os vírions intactos são achados apenas na camada superficial do tecido. Assim, o DNA viral pode ser encontrado também em vírions ou como HPV episomal ou integrado e, dependendo, sobretudo, do tipo e do grau da lesão (GLADWIN; 2006).

Esses vírus são capazes de induzir tumores benignos e malignos em humanos e em outras espécies podendo causar desde verrugas até carcinomas como os do colo do útero. As verrugas são hiperproliferações benignas de epitélio escamoso queratinizado e a maioria delas se resolverá espontaneamente dentro de 1-2 anos. Por razões ainda desconhecidas, muitas pessoas não desenvolvem verrugas apesar da natureza onipresente do papilomavírus. Talvez nestes indivíduos não afetados o vírus permaneça latente, ou seja, eficientemente controlado pelo sistema imunológico do hospedeiro (GLADWIN; 2006).

Recentemente mais de 100 tipos de HPV têm sido identificados em várias lesões. Esses vírus infectos especialmente células epiteliais escamosas e através de microlacerações

eles são inoculados e parasitam as células da camada basal podendo se alojar no colo do útero, na vagina ou na vulva, sem ser percebido ou provocar alterações localizadas na região infectada originando lesões decorrentes do crescimento celular irregular. Estas lesões são denominadas verrugas genitais também conhecidas como “crista de galo” e podem ser vistas a olho nu. Alguns causam verrugas comuns no corpo, outros a laringe e outros ainda, a região anogenital (GLADWIN; TRATTLER, 2002).

Estes últimos dividem-se em dois grupos: os *oncogênicos* (de alto risco), relacionado ao aparecimento de câncer e os *não oncogênicos* (de baixo risco) que não estão relacionados ao aparecimento de câncer. Os grupos dos sorotipos com maior poder de oncogenicidade são os 16, 18, 31 e 33, os tipos HPV-6 e HPV-11 têm um baixo risco de associação com malignidade (KOJIMA, A. *et al.*2002).

3.1.1 Classificação

Os tipos de HPV 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 têm sido identificados como os principais HPVs em lesões recidivantes (GIOVANNELLI, L. *et al.* 2002) e são classificados como baixo, intermediário e alto-risco, baseados nas distribuições relativas de diagnóstico histopatológico (WHEELER, C.M. *et al.*1995).

O HPV 18 apresenta uma afinidade especial pelo epitélio glandular (CARVALHO, G.1993.), sendo detectado em até 70% dos carcinomas glandulares. Os HPVs 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 61 são encontrados na maioria das neoplasias intra-epitelial cervical de baixo grau (NIC I), mas em 20% das neoplasias intra-epitelial de alto grau (NIC III), sendo considerados de risco intermediário.

Os tipos 6 e 11 são considerados de baixo risco, mas deve-se assinalar que foram encontrados em alguns carcinomas da vulva e do pênis, e também em carcinomas de laringe, secundários à papilomatose laríngea. Alguns HPV ainda não identificados são detectados em 25% das NICs de baixo e alto grau (DUGGAN,M.A.; MCGREGOR,1993). Na tabela 1, mostra os tipos de HPV relacionado com a incidência de câncer.

Tabela 1: Tipos de HPV relacionados com a incidência de câncer

TIPOS DE HPV	ASPECTO DA LESÃO	LOCAL	Probabilidade de virar câncer
1,4	Protuberância rugosa	Palma da mão e sola dos pés	Baixa
2	Verrugas em relevo, indolor, da mesma cor da pele, mais escuras ou róseas	Extremidades (pés e mãos)	Baixa
3, 10	Verrugas planas	Mãos e face	Baixa
7	Verrugas brancas e ásperas	Mãos	Baixa
5 ,8 ,9, 12, 14, 15, 17, 19-29, 36-38, 47	Lesão áspera em relevo, de várias cores, que às vezes sangra	Testa, braços, tronco	Alta
6,11	Verrugas genitais	Vagina, vulva, colo do útero, pênis, ânus, bolsa escrotal, laringe, faringe e narina	Baixa
16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 41-45, 51-59, 61, 62, 64, 68, 72, 73	Manchas esbranquiçadas ou coloridas, planas ou em relevo, às vezes ásperas	Vulva, vagina, colo do útero, pênis, ânus, bolsa escrotal, laringe, faringe, narina, cordas vocais e língua	Alta
13, 32	Manchas esbranquiçadas, às vezes em relevo	Gengiva, bochecha, céu da boca e língua	Baixa
30,40	Nódulos ou caroços	Laringe	Alta

3.1.2 Formas de infecção e fatores de risco que predisõem a infecção pelo HPV

A transmissão do HPV ocorre geralmente através do contato sexual ou por meio de fragmentos de tecido infectado que penetram através de soluções de continuidade (PALO, G.; STEFANON, B.; OTTI, S. 1993).

É necessário trauma no epitélio para indução da infecção pelo HPV. Os sítios mais comuns para o desenvolvimento da infecção são nas áreas sujeitas à abrasão durante o ato sexual, como por exemplo, o intróito posterior, nas mulheres, e o prepúcio, nos homens (STONE, K. M.1989).

Segundo PALO (1993) a infecção pelo HPV no trato genital inferior é dividida em três tipos :

Infecção clínica: É a forma que pode ser evidenciada a olhos nus, nas regiões perianais e genitália externa. Aparece o condiloma acuminado ou condiloma exofítico. O aspecto macroscópico da lesão é o de pequenas formações múltiplas, em forma de crista, coberta de epitélio hiper e paraceratótico. Localizam-se em áreas úmidas, especialmente nas expostas ao atrito sexual. As lesões aumentam com o decorrer do tempo e são frequentemente confluentes, com crescimento em forma de couve flor.

Infecção sub clínica: É vista ao colposcópico após aplicação de ácido acético a 5%, no canal vaginal e colo uterino. Caracteriza-se pela presença do condiloma plano. Essa lesão pode se manifestar em associação com displasia, sendo mais frequente a displasia leve. É a forma mais frequente no colo uterino.

Infecção latente: É a forma evidenciada apenas através de técnicas de biologia molecular. Não há forma de lesões.

Somente o DNA do vírus pode ser detectado. A infecção pelo HPV depois de instalada pode estacionar regredir ou progredir e transformar - se, dando origem às displasias e/ou carcinomas (PALO, G.; STEFANON, B.; OTTI, S. 1993).

Os fatores de risco que podem predispor o aparecimento do HPV tanto no homem quanto na mulher podem ser inúmeros fatores citados abaixo por PALO (1993):

Idade: A maior incidência ocorre entre os 20 e 40 anos de idade, que coincide com o pico da atividade sexual.

Atividade sexual: Existe associação entre idade do início de atividade sexual, número de parceiros e maior prevalência de infecção pelo HPV. A circuncisão masculina reduz o risco de infecção por HPV no homem em 63% e câncer cervical em suas parceiras em 68%.

Tabagismo: O tabagismo diminui significativamente a quantidade e função das células de Langherans, células apresentadoras de antígenos e que são responsáveis pela ativação de imunidade celular local contra o HPV.

Imunossupressão: Fatores que levam à supressão ou abolição da imunidade celular, como o uso de drogas citotóxicas em transplantados, imunodeficiência inatas ou adquiridas como HIV aumentam a capacidade do vírus de persistir no indivíduo. Neste grupo de paciente podem-se observar quadros de condilomatose genital florida e persistente de difícil controle e tratamento (PEREYRA, E. A. G.; PARELLADA, C. I. 2003).

Anticoncepcional oral (ACO): Dados da literatura mostram que o anticoncepcional oral é um fator de risco para a infecção por HPV. Este aumento é explicado por alterações hormonais que levariam à imunomodulação (MURTA; SOUZA; ADAD. et al.1998).

Gardnerella Vaginalis: Estudos demonstram a associação entre a *Gardnerella vaginalis* e a infecção por HPV. Se os microorganismos favorecem um ao outro, isto ainda está por ser estabelecido (MURTA; SOUZA; ADAD. et al.1998).

Outros fatores de risco: Doenças sexualmente transmissíveis prévias como herpes e clamídia e baixa ingestão de vitaminas A, C e E diminuem a imunidade celular (PEREYRA; PARELLADA;. 2003).

3.1.3 Aspectos clínicos- epidemiológicos do HPV

O papiloma vírus humano é um DNA vírus não cultivável do grupo Papovavírus. As alterações celulares desenvolvidas por este vírus foram estudadas, inicialmente em 1956, pelos citologistas Koss e Meisels, que as denominaram de displasias leves, moderadas ou acentuadas, atualmente denominadas de NIC I, NIC II e NIC III (CONSENSO BRASILEIRO; 2000).

Desde 1977, quando Meisels e Purola observaram a correlação da infecção pelo HPV com a carcinogênese genital, inúmeros estudos e pesquisas foram iniciados e continuam até os dias atuais, confirmando que a integração do genoma de determinados tipos de HPV (principalmente os do tipo 16,18, 31, 33, 35, dentre outras centenas identificadas) com o genoma da célula hospedeira, sobretudo com a célula metaplásica cervical leva à formação de lesões pré – neoplásicas, dependendo também de co-fatores (HATCH; K.D,1999).

Os condilomas acuminados dos genitais externos, já são conhecidos dos diversos profissionais, desde a Antiguidade e foram acuradamente descritos pelos gregos e romanos. A

infecção subclínica é a forma mais frequente de contágio pelo HPV nos portadores do sexo feminino (HATCK; 1999).

Após o contágio, o vírus pode desaparecer vencido pela defesa do organismo, ou permanecer latente por longo período. É necessário tratamento para a remoção das verrugas, embora algumas se resolvam espontaneamente, porém ainda não tenha sido possível erradicar o vírus. Por ser a relação sexual a principal via de transmissão do vírus em adultos, é obrigatória a avaliação do parceiro ou parceira sexual (MARANA; 1999).

De acordo com Nicolau e Martins (2000), somente a avaliação clínica não é suficiente, porque não detecta as lesões subclínicas, que são identificadas somente com o uso de um instrumento óptico de magnificação. O estágio subclínica é considerado o principal responsável pela transmissão sexual da infecção pelo HPV, como também, é capaz de tornar o homem um reservatório e agente perpetuador da infecção.

A infecção clínica pelo papiloma vírus humana tem tomado a característica de uma epidemia nos últimos anos em razão da sua incidência na população mundial, considerada como a virose mais comum de transmissão sexual (HATCK; 1999).

Estima-se que no Brasil haja cerca de quinhentos mil a um milhão de casos novos por ano da infecção pelo HPV, enquanto são registrados oitenta mil casos de AIDS, de duzentos a quinhentos mil casos de herpes, cem mil casos de sífilis e oitocentas mil ocorrências de gonorréia. Só a população masculina constitui cerca de 3 a 6 milhões de homens infectados pelo PHV (CONSENSO BRASILEIRO; 2000).

A prevalência do HPV no sexo masculino é significativa, sobretudo porque o HPV é considerado um elemento necessário para o desenvolvimento do câncer cervical uterino, e um fator importante na gênese do carcinoma peniano, além de agir de forma sinérgica com outros fatores (HATCK; 1999).

3.2 Exame de Papanicolau

Introduzido no ano de 1949, antes mesmo da causa do câncer cervical ser conhecida. Até hoje, é o teste utilizado no rastreamento das lesões provocadas pelo HPV nos programas de triagem, tendo em vista a sua grande abrangência, baixo custo e facilidade de execução. (FOLSOM et al., 1972).

O exame citológico ou citologia é um processo de diagnóstico morfológico que se baseia em características microscópicas das células e dos componentes extracelulares. (KAHN; 2001).

Os instrumentos empregados para a coleta podem ser espátula de madeira umedecida, espátula metálica, haste flexível com ponta de algodão e escova citológica (cytobrush), sendo que esta apresenta maior praticidade do que as espátulas e permite distribuição mais uniforme das células epiteliais (JONES et al., 1994).

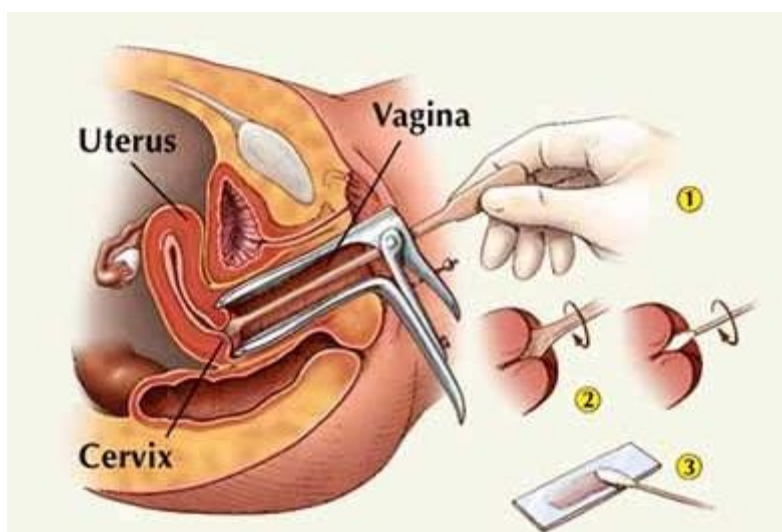


Figura 1: Coleta de Papanicolaou (1 – coleta com a espátula de ayer, 2-escova ou swab, 3 – preparação da lâmina).

Fonte: <http://gineco.med.br/hpv/?paged=2>. Acessado em março de 2013

Papanicolaou e Traut desenvolveram um método de coloração em citologia esfoliativa, simples e de baixo custo, confiável e passível de ser empregado em rastreamentos para prevenir e controlar o câncer de colo de útero. O método de Papanicolaou é empregado para a coloração de células descamadas da mucosa. As células são fixadas em lâminas, tratadas com um corante nuclear de hematoxilina de Harris e contracoradas com uma mistura de laranja G, eosina amarela e verde resistente. O tratamento confere cor característica aos núcleos e componentes citoplasmáticos (PEREIRA et al., 2003).

Campagnoli et al. (2005) diz que são numerosas as desvantagens da citologia esfoliativa em relação à segurança do diagnóstico. O método examina células da camada superficial do epitélio e tem o inconveniente de resultados falso-negativos em lesões malignas. Entretanto, há provas de seu valor como exame complementar.

3.2.1 Exame histopatológico

Nesse exame, o material é preparado para a observação dos tecidos no microscópio onde é feita uma análise da distribuição e arranjo das células na pele. O método não identifica o HPV, ele apenas observa as alterações patológicas características da infecção pelo vírus, como hiperplasia (acantose), coilocitose (vacuolização do citoplasma), disceratose, paraceratose, atipias nucleares. (FERRIS; 2006).

O exame histopatológico com pigmentos especiais é o único que pode utilizar tecidos formolizados, tendo como desvantagem uma baixa sensibilidade e incapacidade de detectar a sorovariedade infectante (GROOMS; 2005).

3.2.2 Imuno-histoquímica

Pode detectar o revestimento protéico das partículas virais do HPV observado na microscopia óptica, em material incluído em parafina ou em preparados citológicos, utilizando anticorpos policlonais contra antígenos específicos aos vários tipos de HPV. Apresenta alta especificidade. Todavia, a sensibilidade deste método diminui quando ocorre a integração do genoma viral à célula hospedeira, como nos casos de lesões intra-epiteliais de alto grau e dos carcinomas epidermóides invasores (BODEY; 2002).

Apesar de ser um método relativamente simples, a imuno-histoquímica tem certas particularidades e seu resultado é influenciado por diversos fatores, começando pela fixação do espécime, passando pela escolha dos anticorpos a serem analisados em cada caso e pelas reações propriamente ditas, e chegando até a interpretação das lâminas. Ou seja, o grau de utilidade e contribuição da imuno-histoquímica para resolução de problemas em patologia cirúrgica é diretamente proporcional à experiência das mãos que realizam as reações e dos olhos que interpretam os resultados (RUDIGER; 2002).

3.2.3 Diagnóstico Citopatológico

A detecção precoce do câncer de colo permite evitar ou retardar a progressão para câncer invasor com o uso de intervenções clínicas como colposcopia e biópsia, excisão local e eventualmente a histerectomia. Para câncer cervical são, no entanto, as que têm menos

oportunidade de acesso ao rastreamento 10,11 especialmente as mulheres de classes sociais mais baixas (COSTA JS, MANZOLLI .P, *et al.* 1998)

Estima-se que o rastreamento em mulheres entre 20 a 64 anos reduz a incidência cumulativa de câncer cervical em 91% e são requeridos, em média, cerca de 15 esfregaços por mulher. Espera-se encontrar 96 casos para 100.000 mulheres examinadas. O rastreamento com base anual reduz a incidência em 93%, mas são requeridos 45 esfregaços (CESTARI; 2002).

3.2.3.1 Indicação para rastreamento

O exame citológico é recomendado para todas as mulheres sexualmente ativas independentemente da idade. Mulheres que não tiveram atividade sexual não estão sob risco para câncer de colo e por isso não há necessidade de rastreamento. A coleta de citologia pode ser interrompida aos 65 anos, se há exames anteriores normais. (WRIGHT, RIOPELLE; 1999).

3.2.3.2 Classificação das Lesões Pré - Neoplásicas do Colo

Há várias classificações em uso, a OMS (2000) divide estas lesões em displasia leve, moderada e acentuada. Outra classificação que divide em neoplasias intraepiteliais cervicais I, II e III (NIC I, II e III).

A classificação de Bethesda(1993) divide estas lesões em apenas duas categorias: lesões de baixo grau (associadas à infecção por HPV e NIC I) e lesões de alto grau (NIC II e III).

A conduta em cada uma destas situações pode ser exposta da seguinte forma:

NIC I: conduta expectante ou destrutiva

NIC II: conduta destrutiva ou ablativa

NIC III: ablação (conização ou histerectomia).

3.3 Tratamento

O tratamento do HPV pode ser feito através de diversos métodos, cada um com suas limitações e com variados graus de eficácia e aceitabilidade por parte do paciente (CONSENSO BRASILEIRO; 2000).

Conforme Silva (2004), o condiloma acuminado é tratado com aplicação tópica de agentes químicos (como podofilina, ácido tricloroacético), 5-fluorouracil, interleucina 2; imunoterápicos: interferon alfa e beta, imiquimod e retinoides); através de destruição física por laser de dióxido de carbono (CO₂); pela crioterapia, através de nitrogênio líquido pela electrocauterização e por cirurgia local.

Silva (2004) apresentara as seguintes observações sobre as possibilidades terapêuticas acima citadas:

- A podofilina, usada em concentração de 10 a 25%, é um agente citotóxico que pode produzir queimadura.

- O ácido tricloroacético (ATA), usado em solução oficial de 80 a 90%, é um agente muito cáustico.

- O interferon é uma glicoproteína de ação endógena e intracelular que inibe a multiplicação da célula virótica e torna as células não-infectadas refratárias à infecção (ação antivirótica). Inibe a multiplicação celular e a proliferação epitelial dos condilomas (ação antiproliferativa) e também estimula as células; pode ser usada através de gel, creme, pomada, injetado dentro da lesão, ou de uso parenteral, ou seja, através de injeção intramuscular ou sub-cutânea.

- O 5-fluorouracil a 5%, na forma de creme é um agente citostático indicado nas lesões uretrais, vesicais, verrugas vaginais e anais extensas. Aplica-se topicamente.

- Há poucos trabalhos sobre a eficácia da interleucina 2 (IL-2) no tratamento de lesões pelo HPV. A expectativa é que possa ser utilizada em lesões por HPV refratárias.

- O Isoprinosine é um derivado sintético purínico que aumenta o poder de fagocitose, o número de linfócito T auxiliares e a produção de mediadores clínicos do linfócitos T (interferon, linfocina, interleucina 2) e estimula os linfócitos T citotóxicos. Administrado por via oral, parece ser importante para os casos de recidiva após tratamento com agentes físicos.

- Para a Imunoterapia tem-se duas opções o Imiquimod e os retinóides. O Imiquimod, em creme a 5% para uso tópico, é uma substância química que tem sido testada para o tratamento de verrugas genitais externas. Seu exato mecanismo de ação ainda permanece desconhecido.

3.4 Prevenção do contágio pelo HPV e desenvolvimento do câncer de colo uterino

O câncer do colo uterino representa grande parte dos tipos de câncer que acarretam a população mundial. A cada ano surgem novos casos, embora seja uma patologia que pode ser evitada se detectada precocemente por meio de ações preventivas (OMS, 2002; PARADA *et al.*, 2008, p. 200).

A prevenção e a detecção precoce do câncer do colo uterino devem ser os principais objetivos da atenção básica para o controle da doença. As ações devem promover a conscientização das mulheres para a realização periódica do exame citopatológico para que haja um diagnóstico precoce quando houver alterações, bem como realizar as orientações para a prevenção da doença (OMS, 2002; PARADA *et al.*, 2008, p. 200).

O conjunto de ações de rastreamento e diagnóstico precoce é denominado “detecção precoce” (ZEFERINO; 1996).

O Ministério da Saúde publicou em 2002 um material educativo que trata das causas do câncer de colo de útero. Segundo este estudo, é considerado fatores de risco de câncer do colo de útero. O uso de preservativo evita o contágio por muitas doenças sexualmente transmissíveis, inclusive o HPV, que contribui significativamente para a formação das lesões precursoras do câncer do colo uterino. A infecção pelo HPV tem sido associada diretamente com o câncer do colo uterino, tanto pela população, quanto pelos profissionais de saúde. Apesar de existirem inúmeros tipos de HPV, sendo alguns com baixo potencial de oncogenicidade alguns tipos de HPV são encontrados em 95% dos casos de câncer do colo uterino (BRASIL; 2006).

Embora o exame preventivo não tenha o objetivo de identificar DST, muitas vezes é possível a identificação do agente ou de efeitos citopáticos sugestivos da sua presença que podem aumentar o risco do câncer do colo uterino. Dessa forma, é aconselhável que mulheres com DST sejam submetidas à citopatologia mais frequentemente pelo seu maior risco de serem portadoras da doença ou de seus precursores, já que estudos de prevalência indicam que mulheres com DST apresentam lesões precursoras do câncer do colo uterino cinco vezes mais frequentemente do que aquelas que procuram outros serviços médicos, principalmente se houver infecção pelo HPV (BRASIL; 2006).

Entre os fatores de risco para o surgimento do câncer cervical uterino e de suas lesões precursoras, a infecção cervical por tipos oncogênicos do HPV tem sido estabelecida dentro dos critérios de causalidade (SILVA *et al.*, 2006).

Os sintomas provocados pelo HPV podem apresentar-se como lesões subclínicas (inaparentes), visíveis apenas sob técnicas de magnificação e após aplicação de reagentes como o ácido acético. As lesões clínicas podem ser planas ou exofíticas, também conhecidas como condiloma acuminado, verruga genital ou crista de galo. A infecção também pode ser assintomática, podendo ser detectável por meio de técnicas moleculares. Já o diagnóstico do condiloma vulvar é basicamente clínico, podendo ser confirmado por biópsia (BRASIL; 2006).

O período de latência pode variar de semanas a décadas, não sendo possível estabelecer o intervalo mínimo entre a contaminação e o desenvolvimento das lesões. Fatores como o estado imunológico e o tabagismo podem determinar a persistência da infecção e a sua progressão para neoplasias intraepiteliais de alto grau (CRUZ; MELO, 2010).

Entre a população regularmente rastreada o câncer cervical raramente irá se desenvolver, mesmo na presença de infecção persistente pelo HPV, pois as lesões precursoras de alto grau são precocemente detectadas e tratadas. (PATRIDGE; 2006).

A realização do exame preventivo é de extrema importância e, muitas vezes, é necessário fazer a busca ativa das mulheres que se negam a realizar a coleta do exame. No Brasil, o exame citopatológico é recomendado como estratégia de rastreamento para mulheres a partir de 25 anos, que já iniciaram atividade sexual, prosseguindo até os 64 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Após essa idade são interrompidos se a paciente apresentou pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. O intervalo entre os exames deve ser de três anos, após dois exames anuais consecutivos considerados normais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Em virtude de a maior parte dos exames preventivos do colo do útero no Brasil ser realizada em mulheres com menos de 35 anos, a identificação daquelas que estão na faixa etária de maior risco, ou seja, acima dos 35 anos, especialmente aquelas que nunca realizaram o exame, é o objetivo da captação ativa (BRASIL; 2006).

Percebe-se que a realização do exame citopatológico é uma das principais estratégias da equipe de saúde para o controle do câncer do colo uterino. Segundo publicação do MS, a principal estratégia utilizada no Brasil para detecção precoce/rastreamento do câncer do colo do útero é a realização da coleta de material para exames citopatológicos cervico-vaginal e microflora, conhecido popularmente como exame preventivo do colo do útero (BRASIL; 2006).

3.4.1 Vacina contra a infecção pelo HPV

No que diz respeito à oncogênese cervical, a infecção por HPV oncogênico e persistente, apresenta papel fundamental. Dentre os tipos virais conhecidos são colocados prioritariamente os tipos HPV-16, 18, 45 e 31, respectivamente, como os mais prevalentes em todo o mundo. Com técnicas de engenharia genética, isolando segmentos externos da molécula viral, pesquisadores elaboraram uma partícula semelhante ao vírus (VLP, *virus like particles*) a partir do gene viral (L1) inserido em uma célula hospedeira. Quando injetada no ser humano, propiciou a formação de altos níveis de anticorpos com capacidade de neutralizar a penetração dos vírus nas células, definindo a vacina profilática contra aqueles tipos virais incluídos. Desta forma, foram sintetizadas duas vacinas que são atualmente comercializadas por duas indústrias farmacêuticas (NEWTON; 2009).

Reconhecendo que estas vacinas contra o HPV podem chegar a ser um importante componente dentro de um programa de prevenção e controle integral do câncer cervical, a Comissão Nacional de Patologia do Trato Genital Inferior da Febrasgo sugere que sejam observadas as seguintes recomendações em relação a este tipo de vacinação (MARTINS; 1999).

- Na ocasião, avaliar a oportunidade de atualização do calendário vacinal da criança, adolescente ou mulher adulta.
- Avaliar a oportunidade de fornecer orientações a respeito da prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e da importância do rastreamento periódico para o câncer de colo uterino através do exame de papanicolaou.
- Explicar que as vacinas são muito eficazes contra tipos virais específicos, mas nelas não estão incluídos todos os tipos de vírus associados com o câncer cervical. Desta forma, elas oferecem apenas proteção parcial, daí a necessidade de manutenção do exame de papanicolaou periodicamente, mesmo nas mulheres vacinadas.
- Enfatizar que as vacinas contra HPV são exclusivamente profiláticas e que não apresentam indicação para tratamento de lesões ou infecção já adquiridas anteriormente à vacinação.
- As vacinas até o momento têm se mostrado seguras, e como são destituídas da DNA viral, as mulheres vacinadas não correm nenhum risco de adquirirem infecção por HPV através da vacinação.

- Não são necessários exames prévios à vacinação, como papanicolaou ou colposcopia. Não estão indicadas as pesquisas de DNA viral no colo (PCR, captura híbrida etc) previamente à vacinação ou dosagem de anticorpos no sangue.
- As mulheres devem ser vacinadas dentro das faixas etárias autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), conforme a bula dos produtos (9 a 26 anos e 10 a 25 anos).
- Recomenda-se que o início da vacinação ocorra, de preferência, antes do início da atividade sexual.
- Recomenda-se iniciar a vacinação aos 12 anos de idade, mas essa idade poderá ser mais precoce na dependência das características da paciente e da região do país.
- A vacinação não é contra indicada em mulheres que já iniciaram a atividade sexual.
- Mulheres com infecção por HPV atual ou prévia não apresentam contra-indicação ao uso da vacina.
- É contra-indicada na gestação até que estudos possam definir o contrário, sendo que no caso de engravidar durante o esquema de vacinação, este deverá ser interrompido para ser completado posteriormente.

Ainda não existem dados consistentes a respeito do uso da vacina contra o HPV em pacientes imunossuprimidas, incluindo aquelas portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou com AIDS. As vacinas são de uso intramuscular, aplicadas preferencialmente no braço não dominante nos tempos zero, um ou dois (na dependência de qual vacina) e seis meses e caso seja atrasado algum intervalo, o ideal seria que o esquema total fosse efetivado no período de até um ano. (KLIGERMAN; 2001)

- Embora de fácil armazenamento, a conservação das vacinas deve obedecer às normas estipuladas pela Anvisa, sob pena de perderem sua eficácia. Igualmente, os locais onde se realiza a vacinação exigem uma série de requisitos que devem ser fiscalizados pelos órgãos de saúde (NEWTON; 2009).

4. Conclusão

O HPV vem se tornando um grande problema para saúde brasileira, onde a sua disseminação se dá através da relação sexual, sendo assim, uma doença sexualmente transmissível (DST). A infecção através do HPV está associada também ao desenvolvimento do câncer cervical. Conclui-se que as medidas educacionais de saúde deverão ser empregadas para o esclarecimento da população frente aos preconceitos do diagnóstico, bem como adquirir informações sobre a doença e, sobretudo, se prevenir na relação sexual com camisinha e com a imunização através da vacina que já estão sendo distribuída para a população tornando-se importante a ação, prevenção, promoção e conhecimento da população para a diminuição dos riscos relacionados com o HPV.

Assim o governo deve promover mais campanhas, palestras ao público de ambos os sexos, onde muitos principalmente da classe baixa e de lugares menos acessíveis desconhecem a importância do exame preventivo, promovendo assim disseminação da doença e com o conhecimento do exame, o risco de uma evolução para o câncer de colo de útero se tornará menor e a população ficará ciente da importância do exame e do uso de preservativo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BODEY, B. The significance immunohistochemistry in the diagnosis of and therapy of neoplasms. *Expert Opin Biol Ther*, v. 2, n. 4, p. 371-93, 2002.

CAMPAGNOLI, E. B. et al. Citologia em base líquida - uma nova opção para o diagnóstico de lesões orais. *RBPO*, Natal, v. 4, n. 2, p. 119-127, 2005.

CARVALHO, G. Citologia do trato genital feminino. S Paulo, ed. Atheneu, 3a ed; 1993.

CARVALHO, J. M. Avaliação e conduta no parceiro da mulher com HPV. São Paulo: Faculdade de Ciência Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, 2002.(mudar pra 2002

CESTARI ME. Agir comunicativo, educação e conhecimento: uma aproximação ao pensamento de Habermas. *Revista Brasileira de Enfermagem* 2002; 55(4): 430-433.

CONSENSO Brasileiro de HPV, 1, 1999, São Roque, SP. Anais Sao Paulo: BC Cultural; 2000.

COSTA, J. S. *et al.* Cytopathological test coverage in the city of Pelotas, Brazil. **Revista Panam Salud Publica** 1998; 3:308-13.

CRUZ, F, J; MELO, Victor Hugo. Fatores associados à persistência da infecção pelo HPV na cérvix uterina feminina, ago. 2010, v. 38, n. 8. p. 423-427.

DE PALO, G.; STEFANON, B.; OTTI, S. Infecção pelo Papiloma Virus. In: DE PALO, G. Colposcopia e patologia do trato genital inferior. Trad. Maria Inês M. Fabricio e RACHELE, M. Santoro. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1993, cap. 9, p. 133-188 (original italiano).

DOORBAR, J. The papillomavirus life cycle. *J Clinica Virologia*; 32 Suppl 1:S7-15,. 2005

DUGGA N, M. A.; BENOIT, J.L. & GREGOR, S.E. The human papillomavirus status of 114 endocervical adenocarcinoma cases by dot blot hybridization. *Hum Pathol* 24: 121-125, 1993

DUNNE EILEEN F. *et al.* Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. **The Journal of Infection diseases**, 194, p.1044-1057, 2006.

FEBRASGO DG, LITAKER MS. Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; (194):704–10.

FOLSOM, T.C. *et al.* Oral exfoliative study. Review of the literature and report of a three-year study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol., St. Louis*, v. 33, n. 1, p. 61-64, Jan. 1972.

GLADWIN, M. & TRATTLER, B. 2002. *Microbiologia Fácil*. **Livraria e Editora Revinter Ltda.** 278pp.

GROOMS, D.L.; BOLIN, C.A. Diagnosis of fetal loss caused by bovine viral diarrhea virus and *Leptospira* spp. **Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice**, v.21, n.2, p.463-72, 2005. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B7RM9-4GCP29S-F-1&_cdi=25745&_user=687355&_orig=browse&_coverDate=07%2F31%2F2005&_sk=999789997&view=c&wchp=dGLbVzzzSkzV&md5=1b225b8560c6a6dce058c4427d3ab113&ie=/sdarticle.pdf.

HATCH, K. D., HACKER, N. F. Doença intra – epitelial do colo, vagina e vulva. In: BEREK, J. S. **Novak tratado de ginecologia**. 12.Ed . Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.

JONES, A.C. *et al.* The Cytobrush Plus cell collector in oral cytology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol., St. Louis*, v. 77, n. 1, p. 95-99, Jan. 1994.

KAHN, M.A. Oral exfoliative cytology procedures: conventional, brush biopsy and ThinPrep. *J Tenn Dent Assoc., Nashville*, v. 81, n. 1, p. 17-20, 2001.

KLIGERMAN, J. Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil: 2001. **Rev Bras Cancerol.** 2001;47(2):111- 4.

KOJIMA, A. et al. Human papillomavirus type 38 infection in oral squamous cell carcinomas. **Oral Oncology**, v.38, p.591-596, 2002.

MARANA, H. R. C. et al. Fatores de Risco para Recidiva após Tratamento de Lesões Provocadas pelo HPV no Tratamento Genital Feminino. **RGBO**, (21) 4; 201-205,1999.

MARTINS, N. V. et al. HPV e Esteróides Sexuais Femininos. **Feminina**, (27)5: 423-427, 1999.

MURTA, E. F. C.; SOUZA, M. A. H; ADAD, S. J. et al. Persistência da infecção por papilomavirus humano: análise da idade, sexarca, cor, hábito de fumar e método contraceptivo. **J Bras Ginecol.** 1998, 108:117-20.

PATRIDGE, J. M., KOUTSKY, L. Genital Human Papillomavirus infection in men. **Lancet Infect Dis** 2006; 6: 21-31.

PEREYRA, E. A. G.; PARELLADA, C. I. Entendendo melhor a infecção pelo Papilomavírus Humano. São Paulo: Artsmed, 2003.

PEREIRA, S.M.M. et al. Avaliação da celularidade citológica em preparados de base líquida. Rev Inst Adolfo Lutz., São Paulo, v. 62, n. 1, p. 35-39, 2003.

RUDIGER, T. et al. Quality assurance in immunohistochemistry: results of an interlaboratory trial involving 172 pathologists. *Am J Surg Pathol*, v. 26, n. 7, p. 873-82, 2002.

SILVA, R.J.C. Prevalência da infecção pelo HPV em homens soropositivos para HIV e homens parceiros de mulheres com infecção pelo HPV. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2006 (Tese de mestrado).

SILVA, D.C.E. *et al.* Papiloma Vírus Humano: uma revisão. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Santa Catarina, v. 36, n.3, p. 137-142, 2004.

TEIXEIRA, J.C. Avaliação do Parceiro Sexual e Risco de Recidivas em Mulheres Tratadas por Lesões Genitais Induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). **Revista Brasileira Ginecológica Obstétrica**. Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, 2000. Disponível em: < <http://www.scielo.br/scielo> >. Acesso em: 07 Janeiro de 2007.

The Bethesda system for reporting cervical-vaginal cytologic diagnoses: revised after the second National Cancer Institute Workshop, April 29- 30, 1991. **Acta Cytol** 1993; 37:115-24.

WRIGHT, V. C., RIOPELLE, M. A. Age at time of first intercourse v. chronologic age as a basis for pap smear screening. **Can Med Assoc J** 1982; 127:127-31.

ZEFERINO, L. C. *et al.* JPN. Screening da neoplasia cervical. **J Bras Ginecol**. 1996; 106(11-12): 415-9.

ANEXOS

DECLARAÇÃO

Eu, Talyce dos Reis Feitosa, portadora do documento de identidade RG 5982368 SS/PA, CPF nº 90958616272 , aluna regularmente matriculada no curso de Pós- Graduação Citologia Clínica, do programa de *Lato Sensu* da Faculdade Boa Viagem, sob o nº 0000000 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítima autora da monografia cujo título é: “HPV: Diagnóstico Citológico do Papiloma Vírus Humano (HPV)”, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em 25/02 de 2013.

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo funcionário da Secretaria da Pós- Graduação <i>Lato Sensu</i>
