



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

RAISSA BARROS DE LUCENA

**ANÁLISE LABORATORIAL DO HPV NA AVALIAÇÃO PREVENTIVA DO
CÂNCER DE COLO UTERINO**

Cuité – PB

2014

RAISSA BARROS DE LUCENA

**ANÁLISE LABORATORIAL DO HPV NA AVALIAÇÃO PREVENTIVA DO
CÂNCER DE COLO UTERINO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito para obtenção do título de bacharel em farmácia.

Orientador: Carlos Márcio Moura Ponce de Leon.

Cuité – PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

L935a Lucena, Raissa Barros de.

Análise laboratorial do HPV na avaliação preventiva do câncer de colo uterino. / Raissa Barros de Lucena. – Cuité: CES, 2014.

44 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientador: Carlos Marcio Moura Ponce de Leon.

1. Papilomavirus humano (HPV). 2. Colo uterino. 3. Câncer cervical. I. Título.

CDU 618.14-006

RAISSA BARROS DE LUCENA

**ANÁLISE LABORATORIAL DO HPV NA AVALIAÇÃO PREVENTIVA DO
CÂNCER DE COLO UTERINO**

Aprovada em ___/___/___

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito para obtenção do título de bacharel em farmácia.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon/UFCG/CES

Orientador

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo/UFCG/CES

Examinador

Prof^a. Dr^a. Igara Oliveira Lima/UFCG/CES

Examinadora

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo amor maravilhoso e educação fundamental para o meu desenvolvimento, tornando-me a cada dia uma pessoa melhor.

Aos meus irmãos, cunhado e sobrinha por todo apoio e união fundamental para que este trabalho fosse desenvolvido com tranquilidade e perseverança.

Aos tios e primos que me motivaram a seguir em frente e acreditaram na vitória de concluir uma faculdade.

Dedico também a todos os meus amigos que fizeram parte dessa trajetória acadêmica, compartilhando conhecimento e cumplicidade durante os anos de graduação.

Dedico a todos os professores, pelos os ensinamentos e exemplos dados a nós graduandos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela presença tão forte e profunda em minha vida, me concedendo privilégios de um amor indescritível. Louvo a Deus por tudo. Sinceramente não me cabem palavras para expressar minha gratidão ao meu fiel amigo, o Espírito Santo.

Agradeço a minha mãe, a meu pai, meus irmãos, minha sobrinha e meu cunhado pelo apoio incondicional, força e perseverança nos momentos mais difíceis desse trabalho, dando-me tranquilidade, amor e confiança.

Ao meu orientador Carlos Marcio Moura Ponce de Leon, que me conduziu com tamanha sabedoria e conhecimento cada linha e pensamento sobre este nosso trabalho para que eu pudesse ter estudo e entusiasmo no processo de realização deste.

Aos familiares e amigos, que de forma direta ou indireta contribuíram para o meu crescimento e conclusão deste trabalho.

Agradeço também aos professores pelos ensinamentos e exemplo profissional durante toda graduação.

*“Que aqueles que caminham no escuro,
privados de luz, confiem no nome do
senhor e contem com o seu Deus”*

(Ísaías 50, 4-11)

RESUMO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus transmitido na relação sexual que acelera a velocidade de mitoses na célula, aumentando o desenvolvimento de células atípicas. Existem mais de 100 diferentes tipos de HPV identificados e destes, mais de 30 tipos infectam o trato anogenital, sendo alguns de baixo risco e outros de alto risco para o desenvolvimento do câncer cervical. Entre os HPVs de baixo risco, os tipos mais comuns são os 6 e 11, e entre os HPVs de alto risco, os mais comuns são os tipos 16 e 18. O presente estudo teve como objetivo realizar revisão bibliográfica, afim de constatar a presença e tipos de HPV em exames laboratoriais encontrados em estudos anteriores, e investigar a possibilidade do HPV no desenvolvimento do câncer de colo uterino. Durante a revisão foram encontrados, nos bancos de dados LILACS e SCIELO, artigos que subsidiaram a temática de forma abrangente e clara, publicados de 2005 a 2013, compreendendo um período de 8 anos. O HPV foi o achado citológico mais frequente de todos os artigos revisados (14/14), 36% (5/14) dos artigos forneceram informações sobre o tipo de HPV encontrado, e 14% (2/14) dos artigos citaram carcinoma cervical. Os dados obtidos demonstraram que há possibilidade de presença de HPV nos diagnósticos de câncer de colo uterino e o HPV 16 foi o tipo de alto risco mais frequente nas mulheres acometidas.

Palavras-chave: Papilomavírus humano (HPV). Colo uterino. Câncer cervical.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) virus is transmitted during sexual intercourse that accelerates the rate of mitosis in the cell, increasing the development of atypical cells. There are over 100 different types of HPV identified and of these, more than 30 types infect the anogenital tract, and some other low-risk and high-risk for developing cervical cancer. Among the low-risk HPV, the most common types are 6 and 11, and between high-risk HPV, the most common are types 16 and 18. The present study aimed to review the literature in order to assess the presence and types of HPV in laboratory tests found in previous studies, and investigate the possibility of HPV in the development of cervical cancer. During the review were found in LILACS and SciELO databases data, articles that supported the theme comprehensively and clearly, published from 2005 to 2013, comprising a period of eight years. HPV was the most frequent cytological finding of all reviewed articles (14/14), 36% (5/14) of the articles provided information on the type of HPV found, and 14% (2/14) of the articles cited cervical carcinoma. The data showed that there is possibility of the presence of HPV in the diagnoses of cervical cancer and HPV 16 was the most frequent type of high risk in affected women.

Keywords: Human papillomavirus (HPV). Cervix. Cervical cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Representação esquemática da infecção pelo HPV nas células do epitélio cervical e sua evolução no decorrer do tempo	19
Figura 2-	Representação gráfica da prevalência de HPV em relação as atipias encontradas em cada estudo apresentado na tabela 1.....	29
Figura 3-	Representação gráfica da prevalência de alterações celulares e por HPV em relação as regiões de estudo dos artigos apresentados na tabela 1.....	30
Figura 4-	Representação gráfica da prevalência de HPV de alto risco e baixo risco em relação a prevalência geral de HPV dos artigos apresentados na tabela 2.....	32

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 -	Relação entre as nomenclaturas citológicas e histológicas do carcinoma escamoso do colo uterino e suas lesões precursoras	20
Tabela 1-	Prevalência de lesões intraepiteliais do colo uterino encontradas em artigos publicados na literatura brasileira no período de 2005 a 2013.....	26
Tabela 2-	Artigos que usaram a Captura Híbrida e PCR para identificação do HPV.....	31
Tabela 3-	Artigos que usaram a Captura Híbrida e PCR para detecção do HPV sem especificação de tipo.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEASI/ASCUS	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado / <i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>
CH	Captura Híbrida
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
HPV	Papilomavírus Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LIE AG/HSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau / <i>high-grade intraepithelial lesion</i>
LIE BG/LSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau / <i>Low grade intraepithelial lesion</i>
LPCCU	Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero
NBLC	Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais
NIC I/II/III	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 1 / grau 2 / grau 3

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo Geral.....	13
2.2 Objetivo Específico.....	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 Definição e classificação de HPV	14
3.2 Transmissão do HPV.....	14
3.3 Ciclo biológico	15
3.4 Diagnóstico	16
3.5 Detecção do HPV	16
3.5.1 Exame ginecológico	16
3.5.2 Exame citológico (Papanicolaou).....	16
3.5.3 Exame colposcópico.....	17
3.5.4 Biópsia (histológico)	17
3.5.5 Hibridização	18
3.6 Tratamento da lesão HPV	18
3.7 Câncer do colo uterino	18
3.8 Nomenclatura	20
3.9 Diagnóstico	21
3.10 Prevenção	21
4. METODOLOGIA	23
4.1 - Desenho do Estudo	23
4.2 - População do Estudo.....	23
4.3 – Procedimentos	23
5. RESULTADOS	25
6. DISCUSSÃO.....	33
7. CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37

1 – INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV), trata-se de um vírus que acelera a velocidade de mitoses na célula hospedeira, aumentando o desenvolvimento de células atípicas. A lesão causada é considerada doença sexualmente transmissível, responsável por 99% dos casos de câncer uterino e ativo em 50% das mulheres sexualmente ativas com a idade maior ou igual aos 50 anos (ALMEIDA, 2011).

As neoplasias do epitélio do colo uterino geralmente se iniciam por ação do HPV, e sua distribuição está principalmente associada à iniciação sexual precoce e à atividade sexual, paridade, multiplicidade de parceiros sexuais e promiscuidade sexual, baixo nível sócio econômico e tabagismo (TRABULSI; ALTERTHUM, 2004).

A associação existente entre o papilomavirus humano (HPV) e o carcinoma escamoso cervical está sendo investigada há muitos anos. Hoje se sabe do papel central deste vírus na carcinogênese cervical e a afirmação de que não existe câncer do colo sem que o HPV se faça presente (PINTO et al., 2002; NICOLAU, 2003).

Existem mais de 100 diferentes tipos de HPV identificados e destes, mais de 30 tipos infectam o trato anogenital, sendo alguns de baixo risco e outros de alto risco para o desenvolvimento do câncer cervical. Entre os HPVs de baixo risco, os tipos mais comuns são os 6 e 11, os quais provocam lesões benignas como o condiloma, e esses tipos são encontradas de forma não integrada ou episomal ao genoma da célula hospedeira. Entre os HPVs de alto risco, os tipos 16 e 18 são encontrados em lesões pré-cancerosas e câncer cervical, estando o DNA do HPV integrado ao genoma da célula hospedeira (NAUD et al., 2000).

O método de detecção de lesões pré-cancerosas pode ser feito através técnicas de rastreamento populacional com exames citopatológicos, colposcópicos e histopatológicos (ALVARENGA et al., 2000).

Diante dos aspectos elencados, a taxa de mortalidade por câncer de colo do útero, no Brasil, apresentou aumento de 33,1%, sendo o segundo tipo de câncer mais incidente na população feminina brasileira (INCA, 2011).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde – OMS, para minimizar efetivamente os índices de mortalidade feminina por câncer de colo uterino se faz necessário a utilização de estratégias preventivas para o diagnóstico precoce desse tipo de neoplasia.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão bibliográfica em artigos científicos, periódicos e livros sobre a participação do HPV no câncer de colo uterino.

2.2 Objetivos Específicos

- Investigar a possibilidade do HPV no desenvolvimento do câncer de colo uterino;
- Identificar os exames laboratoriais utilizados no diagnóstico do HPV.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Definição e classificação de HPV

Alvarenga et al. (2000) e Novaes et al. (2002) definem o HPV como um vírus DNA pertencente ao grupo do papilomavírus, da família *Papillomaviridae*. É um vírus pequeno com cerca de 55 nm de diâmetro e apresenta tropismo pelo epitélio escamoso, como pele e mucosas, acometendo também o epitélio cilíndrico. Conhecida também como crista de galo e condiloma acuminado, atinge homens e mulheres que têm vida sexual ativa (MURRAY; BROWN, 1990). O período de incubação é extremamente variável, de 2 semanas até cerca de 8 meses, com média de 3 meses. Em alguns casos, o período de latência pode chegar a anos ou indefinidamente (NAUD et al., 2000).

A infecção causada pelo HPV no colo uterino ocorre pelo contato direto e pode ocorrer em três fases distintas: clínica, subclínica e latente. Na grande maioria dos casos há desaparecimento espontâneo do vírus dos locais de infecção (ALVARENGA et al., 2000).

O HPV é classificado primeiramente pela espécie de hospedeiro natural e sub-classificado, em tipos, de acordo com a organização das sequências de nucleotídeos do DNA (QUEIROZ et al., 2007).

O Papilomavírus humano pode ser classificado de alto risco (16 e 18 principalmente) e os de baixo risco. Estudos relatam que existem descritos mais de 100 tipos virais de HPV, destes, aproximadamente 35 são encontrados no trato ano genital, 1/3 infectam o trato genital e aproximadamente 20 deles estão associados ao câncer cervical (FERNANDES et al., 2004; BAGARELLI; OLIANI, 2004).

Segundo Passos e Passos (2005), 11% de todos os casos de câncer que acometem as mulheres têm como causa o HPV. Este vírus não causa apenas lesões no colo do útero, mas também causa lesões na vulva, na vagina, no ânus, na orofaringe, na cavidade bucal e na laringe, podendo levar ao desenvolvimento de câncer nestas regiões.

3.2 Transmissão do HPV

O HPV é transmitido pelo contato genital com a pessoa infectada (incluindo sexo oral), podendo ocorrer, durante o parto, da mãe para o filho. Na maioria das vezes,

a infecção é transitória e desaparece sem deixar vestígios. Por isso, quando se realiza o diagnóstico, não se consegue saber se a infecção é recente ou antiga. A doença viral pode permanecer sem se manifestar visivelmente no corpo da pessoa (OLIVEIRA et al., 2005).

O vírus entra na célula pela pele e mucosas, estimulando o crescimento das células da camada espinhosa. O crescimento se faz por expansão clonal, levando o epitélio a formações verrucosas. A replicação viral ocorre no núcleo da célula hospedeira. Tanto as verrugas genitais humanas como as neoplasias (os carcinomas epidermóides da cérvix, vagina e pênis) apresentam o DNA e RNA do HPV, comprovando a associação do HPV com essas lesões (CARVALHO et al., 2000)

O período de incubação pode ser de semanas até anos. No entanto, geralmente se manifesta entre duas semanas a oito meses. O vírus pode permanecer no estado latente e os fatores que desencadeiam o aparecimento das lesões, não são conhecidos, permanecendo a sua manifestação ainda de forma indefinida (QUEIROZ et al., 2007).

A infecção pelo HPV depois de instalada pode estacionar, regredir, progredir ou transformar - se, dando origem às displasias e ou carcinomas (QUEIROZ et al., 2007). O diagnóstico é confirmado pela biópsia de qualquer lesão visível no colo, com ou sem o auxílio da colposcopia.

3.3 Ciclo biológico

A história natural do processo de infecção viral ocorre em diferentes fases, descritas a seguir de acordo com Modotti (2005).

Inoculação (fase 0) – o vírus penetra no novo hospedeiro através de microtraumatismos. Os vírions então progridem até a camada basal, atravessando a membrana citoplasmática. O genoma viral é transportado para o núcleo, onde é traduzido e transcrito. Duas classes de proteínas são codificadas: proteínas transformadoras, que induzem funções na célula hospedeira, e proteínas reguladoras, que controlam a expressão dos genes virais. Período de incubação (fase I) – o período de incubação do condiloma acuminado varia de 2-3 semanas a 8 meses e parece estar relacionado com a competência imunológica individual (MODOTTI, 2005).

De acordo com Zampirolo (2007), a fase II ocorre três meses após o surgimento das primeiras lesões. Tem início uma resposta imune adquirida que pode conter a infecção (regressão) ou ser insuficiente para eliminá-la (fase de expressão ativa). A fase

tardia (fase III), ocorre cerca de nove meses depois após o aparecimento das primeiras lesões, os pacientes podem apresentar dois tipos de situação clínica: (a) os que continuarão em remissão (potencialmente infectantes para seus parceiros sexuais); (b) os que recidivarão, expressando doença ativa.

3.4 Diagnóstico

Os métodos diagnósticos das lesões induzidas pelo HPV são morfológicos e incluem a citologia oncológica, exame clínico, colposcopia e histologia. A identificação da infecção pelo vírus, propriamente dita, inclui os métodos biológicos, tais como as hibridizações moleculares de ácidos nucleicos, Captura de Híbridos, Hibridização “in situ” e Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) (QUEIROZ et al., 2007).

O diagnóstico é realizado por meio de técnicas de rastreamento populacional com exames citopatológicos, colposcópicos e histopatológicos (padrão ouro). A associação entre esses métodos diagnósticos é uma das mais eficientes condutas terapêuticas utilizadas no combate às lesões intra-epiteliais escamosas e câncer cervical (STIVAL et al., 2005).

3.5 Detecção do HPV

3.5.1 Exame ginecológico

O exame ginecológico se baseia no exame físico, onde é feita toda a anamnese da paciente. O médico ginecologista examina a genitália da paciente e posteriormente dar-se-á início ao exame citológico (QUEIROZ et al., 2007).

3.5.2 Exame citológico (Papanicolaou)

O rastreamento citológico tem se constituído a principal estratégia para o controle da doença, sendo observadas quedas significativas tanto na incidência quanto na mortalidade por câncer cervical (BRASIL, 2008). O exame de Papanicolaou ou

exame citopatológico é o método mais simples que permite detectar alterações do epitélio cervical a partir de células epiteliais descamadas, além de constituir o método mais indicado para o rastreamento do câncer uterino, ele é um exame rápido, indolor, de baixo custo além de fácil execução sendo realizado a nível ambulatorial (MARTINS et al., 2005; GREENWOOD et al., 2006).

As células infectadas pelo HPV exibem alterações variadas, vistas em esfregaços e biópsias e são denominadas de coilócitos, células com região perinuclear, límpida e citoplasma denso que foram descritas primeiramente por Papanicolaou em 1933 (Gross GE; 1999).

Os coilócitos estão presentes nas infecções por HPV onde as partículas virais se encontram em processo de agrupamento e normalmente são encontradas em lesões clinicamente aparentes. A imunohistoquímica pode detectar o revestimento protéico das partículas virais que se encontram nessas lesões. Ao contrário, as displasias de alto grau e os carcinomas invasivos carecem de coilócitos, o DNA de HPV pode estar presente nessas lesões, mas a atividade de transcriptase talvez não resulte na produção de virions, que são detectáveis através de microscopia ou de imunohistoquímica (MARTINS et al., 2005).

3.5.3 Exame colposcópico

A colposcopia é um importante método da propedêutica ginecológica para a prevenção do carcinoma do colo uterino. O exame da cérvix é realizado com o auxílio do colposcópico (Kolpos = vagina; skopo = olhar com atenção). Este método permite localizar, no colo do útero, as lesões pré-malignas e o carcinoma invasivo inicial em mulheres com citologia anormal (HALBE, 1994). O exame de colposcopia visualiza o colo uterino, sob luz brilhante, com aumento de 10 a 40 vezes (STIVAL et al., 2005).

É uma técnica que utiliza um microscópico de baixo poder, com o qual a cérvix pode ser visualizada com melhor aumento. Uma das muitas vantagens da colposcopia é diminuir o uso de conizações da cérvix (STIVAL et al., 2005).

3.5.4 Biópsia (histológico)

Na maioria dos estudos em que se deseja avaliar a acurácia do método citológico para a detecção de lesões escamosas, a biópsia é utilizada como padrão ouro.

Porém, com o advento das técnicas moleculares, muitos estudos têm sido realizados na intenção de correlacionar o diagnóstico histopatológico com a presença do HPV através da PCR (SALVIA et al., 2004).

3.5.5 Hibridização

É uma reação de amplificação de sinal e associa métodos de hibridização molecular e antígenos monoclonais. É o exame mais moderno para fazer diagnóstico do HPV. Detecta com alta sensibilidade e especificidade o DNA/HPV em amostra de escovado ou biópsia do trato genital inferior, grupo de baixo ou alto risco e a carga viral (SALVIA et al., 2004).

3.6 Tratamento da lesão HPV

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 (HERMIDA et al., 2007).

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). Este último 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 de uso tópico indicado nas lesões uretrais, vesicais, verrugas vaginais e anais extensas (CAVALCANT; CARESTIATO, 2006).

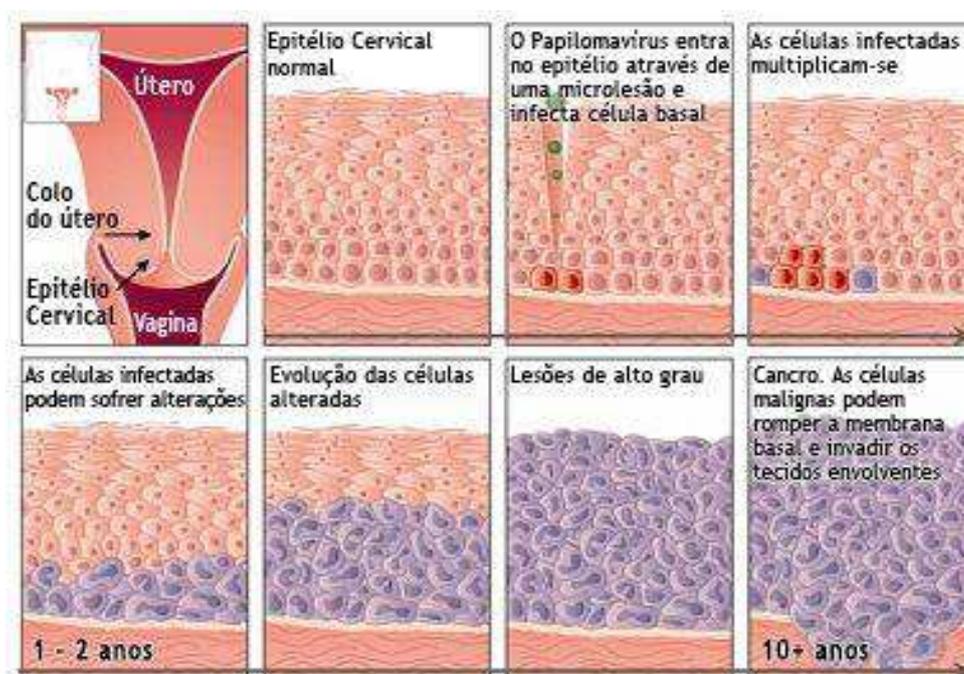
3.7 Câncer do colo uterino

O câncer cervical é o terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres, sendo responsável por cerca de 9% de todos os novos casos de câncer invasivo no mundo todo. A incidência por câncer de colo de útero torna-se evidente na faixa etária de 20 a 29 anos e o risco aumenta rapidamente até atingir seu pico, geralmente na faixa etária de 45 a 49 anos (SILVEIRA et al., 2008).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa da incidência de novos casos de câncer do colo do útero para o Brasil no ano de 2014 foi de 15.590, com um número de mortes de 5.160 casos para o ano de 2011.

O câncer do colo uterino é precedido de mudanças na cérvix, principalmente na zona de transformação, denominada junção escamocolunar e se desenvolve a partir de lesões pré-invasoras, que desenvolve-se progressivamente através de diferentes estágios de alterações celulares, indo do epitélio normal ao carcinoma invasivo (JACYNTHO et al., 2001).

Figura 1: Infecção por HPV. Representação esquemática da infecção pelo HPV nas células do epitélio cervical e sua evolução no decorrer do tempo



Fonte: <<http://labpath.blogspot.com.br/2012/05/carcinoma-de-colo-de-utero.html>>
Acesso em: 25 de jul. 2014.

As lesões precursoras do câncer do colo do útero (LPCCU) são entendidas como alterações cervicais pré-malignas, que constituem uma série de modificações no epitélio original e, quando não tratadas, podem evoluir para o câncer cervical (MEDEIROS et al., 2005).

Esta neoplasia tem em sua etiologia a presença de infecção por tipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV), além de fatores coexistentes, que favorecem a persistência da infecção, entre os quais: tabagismo, uso de contraceptivos

orais, múltiplos parceiros sexuais, multiparidade, início precoce das relações sexuais, déficit nutricional e imunológico, além de fatores genéticos (DOMINGOS et al., 2007).

O câncer de colo uterino é uma doença cuja evolução é lenta, apresentando fases pré-invasivas, e, portanto, benignas. Desta forma, o período de evolução de uma lesão cervical inicial para a forma invasiva e, por conseguinte, maligna é de aproximadamente 20 anos. Este período relativamente longo permite ações preventivas eficientes para alterar o quadro evolutivo da doença (HALBE, 1994; PINHO; MATTOS, 2002).

3.8 Nomenclatura

A nomenclatura dos estágios do câncer depende do sistema de classificação utilizado, sendo de uso corrente as nomenclaturas do sistema NIC (neoplasia intraepitelial cervical) e sistema Bethesda (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2012).

Tabela 10.1 – Relação entre as nomenclaturas citológicas e histológicas do carcinoma escamoso do colo uterino e suas lesões precursoras

	Ano	Sem evidências de doença	Atipias indefinidas	Lesões de baixo grau	Lesões de alto grau	Carcinoma invasor
Classificação de Papanicolaou (c)	1943	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V
Classificação de Reagan e Patten (h)	1962			Displasia leve	Displasia moderada ou grave ou carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma invasor
Classificação original de Richart (h)	1969			NIC I	NIC II ou NIC III	Carcinoma invasor
Classificação modificada de Richart (h)	1988			NIC de baixo grau	NIC de alto grau	Carcinoma invasor
Sistema de Bethesda (c)	2001	Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade	ASC-US ou ASC-H	LSIL	HSIL	Carcinoma invasor

(c) = classificação citológica; (h) = classificação histológica.

Quadro 1: Evolução das terminologias das lesões precursoras do câncer de colo uterino (LPCCU).

Em 1943, perante a variedade de epitélios atípicos encontrados na cérvix, Papanicolaou elabora a primeira classificação dessas alterações, criando um sistema de “classe”, que permitiam descrever os achados dos esfregaços (BRASIL, 2006; MACHADO, 2008).

Em 1962, Dr. James W. Reagan reconheceu a importância em estabelecer a ocorrência das alterações cervicais e definiu o termo “displasia” para designar

anormalidades intermediárias entre o epitélio normal e o Carcinoma *in situ*, tanto em exames histológicos como nos citológicos (CARVALHO; QUEIROZ, 2007)

Em 1969, Richart propôs que todas as lesões precursoras, independente do seu grau de diferenciação, poderiam evoluir para câncer invasivo, criando assim uma nova terminologia. Esta nova terminologia foi universalmente denominada Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) para indicar uma gama de atipias celulares limitadas ao epitélio do colo do útero. Esta foi dividida em graus I, II e III (KOSS; GOMPEL, 2006).

No ano de 1988, um grupo de estudiosos introduziu uma nova terminologia para a citologia, que ficou conhecida como o Sistema de Bethesda/TBS. O principal objetivo era estabelecer normas de classificação citológica diminuindo assim a ocorrência de confusões diagnósticas com relação às alterações celulares benignas encontradas e as alterações atípicas (VEIGA et al., 2006). Este sistema teve duas revisões nos anos de 1991 e 2001, procurando uniformizar as terminologias, assim como as condutas para cada classificação.

3.9 Diagnóstico

De acordo com o INCA (2011), a citologia oncótica é o principal método de rastreamento do câncer cervical, embora o tecido necrótico, sangramento e células inflamatórias possam prejudicar a visualização de células neoplásicas. A colposcopia e a biopsia são etapas fundamentais na confirmação do carcinoma invasor do colo uterino, tendo a primeira finalidade delimitar a extensão da doença no epitélio da cérvix.

O diagnóstico das lesões precursoras do câncer do colo do útero, produzidas pelo papilomavírus é feito através do exame citológico de Papanicolaou (INCA, 2011).

3.10 Prevenção

Segundo Queiroz (2007): “O câncer do colo do útero é uma doença de crescimento lento e silencioso. A detecção precoce desse tipo de câncer ou de lesões precursoras é plenamente justificável, pois a cura pode chegar a 100% e, em maioria a resolução ocorrerá ainda em nível ambulatorial”.

O exame Papanicolaou é o exame preventivo mais utilizado para diagnóstico de câncer cervical. Tem como importância prevenir, diagnosticar e rastrear lesões pré-malignas e malignas do colo uterino, sendo um exame de triagem simples, eficaz e de

baixo custo e que já tem contribuído na redução do câncer entre as mulheres (DAVIM et al, 2006; HERMIDA, 2007; IRION e BUFFON, 2009). Este teste nos permite identificar células anormais e assim dizer se existe ou não lesões precursoras que não foram observadas clinicamente e encaminhar essa mulher para uma investigação mais completa (DERCHAIN et al., 2005).

A prevenção de doença consiste, através da literatura do CONSELHO (2006), no uso de preservativo, por diminuir a possibilidade de transmissão na relação sexual (apesar de não evitar totalmente - Ministério da Saúde); na vacinação, já se encontrando em uso em clínicas particulares. Duas vacinas profiláticas e terapêuticas contra os tipos 6, 11, 16 e 18 (Merck) e 16 e 18 (Glaxo) foram desenvolvidas e são compostas de VLP (*virus-like particles*) expressas em leveduras. Resultados promissores vêm sendo publicados, embora alguns mecanismos imunológicos de defesa contra o HPV não estejam ainda esclarecidos. O diagnóstico preventivo, o tratamento precoce e a educação em saúde são também métodos importantes na prevenção da doença.

4. METODOLOGIA

4.1 - Desenho do Estudo

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, que segundo Gil (2008, p.50) “é desenvolvida a partir de material elaborado, constituído de livros e artigos científicos”.

4.2 - População do Estudo

Foram selecionados 14 artigos de um universo de 22 artigos pesquisados que subsidiaram o estudo das incidências das lesões por HPV de forma abrangente e clara, que foram acessados nos bancos de dados LILACS e SCIELO, publicados nos últimos oito anos (2005 a 2013).

4.3 – Procedimentos

Durante a pesquisa foram utilizadas, nos bancos de dados LILACS e SCIELO, as palavras-expressões: “HPV”, “Câncer de Colo Uterino” e “Prevalência de HPV”. Para a seleção das fontes, foram consideradas como critérios de inclusão as bibliografias que abordassem as lesões por HPV, as lesões intraepiteliais do colo do útero, incidência do estudo por região, e conseqüentemente a temática como um todo.

4.3.1 – Coleta de Dados

A coleta de dados seguiu a seguinte premissa:

- a) Leitura Exploratória de todo o material selecionado (leitura rápida que objetiva verificar se a obra consultada é de interesse para o trabalho);
- b) Leitura Seletiva (Leitura mais aprofundada das partes que realmente interessam);
- b) Registro das informações extraídas das fontes em instrumento específico (autores, ano, método, resultados e conclusões).

4.3.2 – Análise e Interpretação dos Resultados

Nesta etapa foi realizada uma leitura analítica com a finalidade de ordenar e resumir as informações contidas nas fontes de forma que estas possibilitem a obtenção de respostas ao problema da pesquisa.

4.3.1 – Discussão dos Resultados

Os resultados que emergiram da etapa anterior foram analisados e discutidos a partir do referencial teórico relativo à temática do estudo.

5. RESULTADOS

Durante a pesquisa sobre a incidência de HPV no diagnóstico do câncer de colo uterino, encontrou-se 14 artigos que tratavam do assunto, e que foram publicados no período de 2005 a 2013. Foram avaliados os diagnósticos de HPV, LIE BG, LIE AG e CEASI. As prevalências das alterações celulares encontradas nos artigos revisados estão descritas na tabela 1.

A Tabela 1 mostra a distribuição dos artigos incluídos na revisão. Três deles foram publicados a partir do ano 2005. A maioria dos estudos foram realizados nos estados da região Nordeste, seguido pela região Sudeste e Sul, com quatro e três estudos respectivamente, a região Norte e Centro Oeste com um estudo cada.

No estudo de Medeiros et al. (2005), realizado no Rio Grande do Norte, região Nordeste, em uma amostragem de 760.501 mulheres, foi verificado uma alta prevalência de alterações em células epiteliais, seja em escamosas ou glandulares, correspondendo à 48.624 (6.4%) das mulheres estudadas. Nesse estudo as lesões intraepiteliais foram subdivididas em LIE BG/NIC I, e LIE BG HPV induzidas, e com referência a lesão intraepitelial cervical de alto grau, as mesmas também foram subdivididas em LIE AG/NIC II e LIE AG/NICIII. As LIE BG foram as alterações mais frequentes, encontrando uma prevalência de 4,4% do total de laudos. As lesões ocasionadas por HPV apresentaram prevalência de 1,44%, já a prevalência de LIE AG e CEASI foram as mesmas, compreendendo 0,4 % dos laudos.

O estudo de Bezerra et al. (2005), realizado em Fortaleza, região Nordeste, composta por 352 (22%) mulheres com diagnóstico positivo para lesões precursoras do câncer do colo uterino de um universo de 1.582 mulheres atendidas por enfermeiros, no período de março de 2002 a abril de 2004. A amostra é composta por 37 (2,3%) mulheres que apresentaram lesões cervicais por HPV no exame preventivo, e no período em que se desenvolveu a investigação realizaram tratamento na unidade de saúde.

Tabela 1 – Prevalência de lesões intraepiteliais do colo uterino encontradas em artigos publicados na literatura brasileira no período de 2005 a 2013.

AUTOR, ANO	Nº DE LAUDOS	REGIÃO	FAIXA ETÁRIA DE ESTUDO	PERÍODO DE ESTUDO	ALTERAÇÕES CELULARES	LIEBG (LSIL)	LIEAG	CEASI	HPV	HPV alto risco	HPV baixo risco
Medeiros 2005	760.501	Nordeste	12 - 64 anos	2000 – 2004	6,4%	4,4%	5,8%	0,4%	1,44%		
Bezerra 2005	352	Nordeste	18 – 50 anos	2004	22%				2,3%		
Carestiato 2006	1.854	Sudeste	11 – 70 anos	2005 - 2006	63,7%	17%	7%	3,7%	36%	21%	15%
Girianelli 2006	1.777	Sudeste	25 – 59 anos	2005 - 2006	9,7%	2%	3,4%	0,3%	3,3%	2,3%	1,0%
Rama 2008	2.300	Sudeste	15 – 64 anos	2007 - 2008	9,6%	2%	1,2%	0,3%	3,5%		
Silveira 2008	9.008	Nordeste	15 - 77 anos	2004 – 2005	3,5%	1,4%	0,3%	1,6%	1,4%		
Krambeck 2008	84	Sul	15 – 60 anos	2007 - 2008	32%	2%	20%	2,4%	10,6%	7,1%	3,5%
Fernandes 2008	202	Nordeste	15 – 64 anos	2008	45,5%		9,3%	9,3%	27%		
Rosa 2008	1.204	Sul	43 anos	2007 - 2008	8,7%	1,3%	0,4%	0,6%	6,9%	2,7%	
Silva 2008	1.437	Sudeste	18 a 59 anos	2008	42%				6,9%	1,4%	5,4%
Pinto 2009	444	Norte	13 – 45 anos	2008	2,8%				0,41%		
Duarte 2009	512	Centro-Oeste	Média de 40 anos	2007 - 2009	4,3%	2,2%	0,4%	0,9%	0,8%		
Vasconcelos 2010	225	Nordeste		2007	5,3%	3%		2,2%	1,5%		
Correa 2013	50	Sul	18 – 80 anos	2009 - 2013	24%				12%		

Durante o período de estudo realizado por Silveira et al. (2008), com laudos satisfatórios para diagnósticos, 9.008 exames citológicos foram interpretados e classificados conforme o Sistema Bethesda. Na região Nordeste, a maioria deles, 8.690 (96,48%), teve resultados citológicos negativos para lesões intraepiteliais escamosas ou glandulares. Das mulheres que apresentaram resultados citológicos alterados, 318 (3,53%), foram encontradas 144 (1,60%) com CEASI, 130 (1,44%) com LIE BG com HPV, 31 (0,34%) com LIE AG e 13 (0,14%) com CGASI.

O estudo de Fernandes (2008), analisou 202 laudos de mulheres na faixa etária dos 15 aos 64 anos, na região Nordeste do Brasil, durante o ano de 2008. Um total de 54,5% da amostra apresentaram citologia normal e 45,5% apresentaram alterações citológicas. O HPV foi detectado em 24,5% das mulheres com citologia normal e em 59,8% daqueles com citologia alterada. Treze tipos de HPV foram identificados, a maioria dos quais eram de alto risco. As LIEAG e CEASI apresentaram 27,2% das lesões.

No estudo de Vasconcelos et al. (2010), dos 225 laudos realizados e não retirados em um Centro de Saúde da Família (CESAF) de Fortaleza-CE, na região do Nordeste, 12 apresentaram alterações celulares, representando 5,3% do total. Nesse estudo foram utilizadas duas nomenclaturas diagnósticas, a de Richart, classificando as lesões como NIC, e a de Bethesda 2001. Desses resultados, metade (n = 06) dos laudos constava NIC/HPV, cinco laudos apresentavam CEASI, e apenas um foi positivo para CGASI.

O estudo de Carestiatto et al. (2006) analisou 1.854 laudos, de mulheres com faixa etária de 11 a 70 anos, durante o período de 2005 a 2006 no Rio de Janeiro, região Sudeste do Brasil. Este estudo apresentou um total de 63,7% de alterações celulares, sendo 17% LIEBG, 7% LIEAG e 3,7% CEASI. As lesões ocasionadas por HPV tiveram uma prevalência de 36% das alterações analisadas.

O estudo de Girianelli et al. (2006) foi realizado em Duque de Caxias e Nova Iguaçu, região Sudeste do Brasil, com um número de 1.777 laudos, no período de 2005 a 2006. Apresentou prevalências de 9,7% de alterações celulares, 2% de LIEBG, 3,4% de LIEAG e 3,3% por HPV para exames coletados pelos profissionais e autocoletados em mulheres na faixa etária de 25 a 59 anos.

No estudo de Rama et al. (2008), realizado em São Paulo e Campinas, na região Sudeste do Brasil, com 2.300 laudos de mulheres com a faixa etária de 15 a 64 anos, a alteração citológica mais frequente foi por HPV com 3,5%. O estudo também

apresentou LIE BG com 46 casos (2%), seguida de LIE AG 27,6 casos (1,2%), 7 casos (0,3%) de CGASI. No total, o estudo apresentou 9,6% alterações celulares.

No estudo de Silva et al. (2008), realizado no Rio de Janeiro, região Sudeste do Brasil, foram analisados 1437 laudos de mulheres com a faixa etária de 18 a 59 anos durante o ano de 2008. Este estudo apresentou 42% de alterações celulares e 6,98% destas, tinham como causa o HPV. Eram 5,4% HPV de baixo risco e 1,4% HPV de alto risco.

O estudo de Krambeck et al. (2008), realizado na região Sul, estimaram prevalências de 32,1% para alterações celulares, 33% com LIEBG, 59% com LIEAG, HPV de baixo risco em 2,0% (HPV6 e HPV54) e de 4,0% (HPV72). Para as mulheres com LSIL, a prevalência de HPV de baixo risco foi de 3,5% (HPV11, HPV62 e HPV81), assim como para os HPV de alto risco (HPV45, HPV52 e HPV66); 9,0% de tipos de HPV não foram identificados. Nas mulheres com lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG), englobando lesões displásicas moderadas à severas, pré-cancerosas e carcinoma *in situ*, a prevalência foi de 7,1% (HPV16).

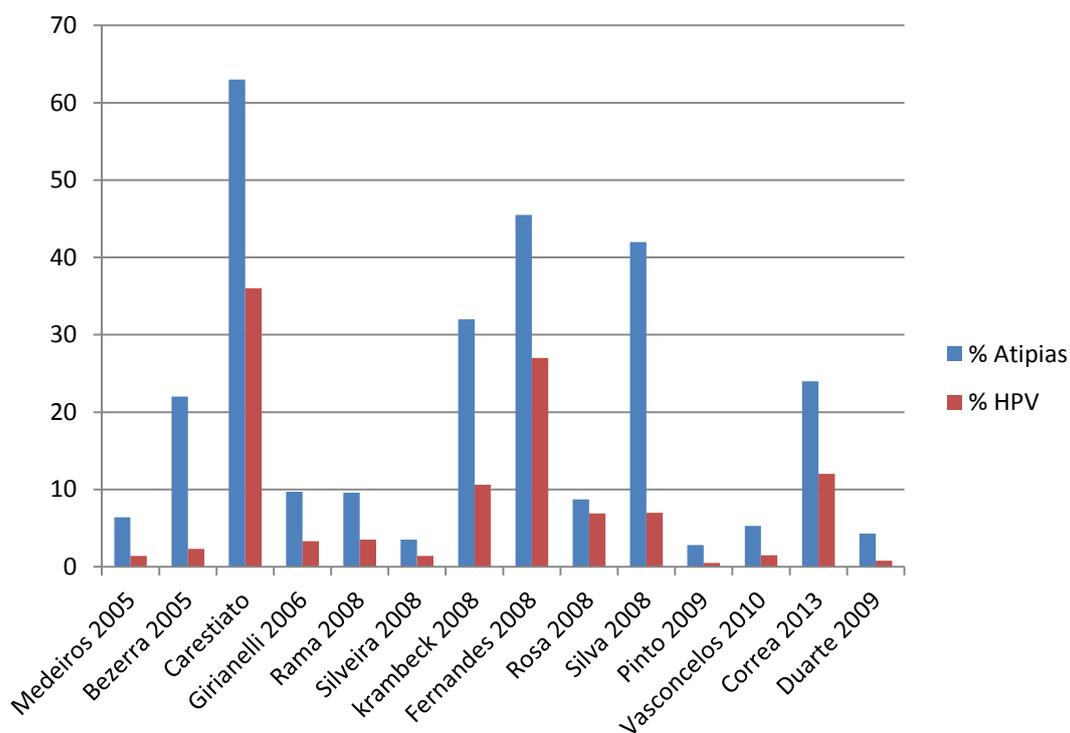
No estudo de Rosa et al. (2008), foram analisados 1.204 laudos de mulheres na faixa etária dos 43 anos, no período de 2007 a 2008 na região Sul do Brasil, com um total de 8,7% de alterações celulares. Nesse estudo, as LIEAG apresentaram 0,4% das alterações celulares e 1,3% com LIEBG. O grupo de HPV de alto risco apresentou prevalências gerais de 3,3% (HPV18) a 18,6% (HPV16).

Dos 50 laudos analisados por Correa (2013) na região Sul, durante o período de 2009 a 2013, em mulheres com a faixa etária de 18 a 80 anos, 24% apresentaram alterações celulares e destas, 12% eram por HPV. A técnica PCR foi o método usado para a pesquisa do HPV oral e genital neste estudo, utilizando os iniciadores consensus MY09-MY11, uma vez que é o método mais sensível e mais preferido para a detecção do DNA do HPV em esfregaços e amostras de tecido.

O estudo realizado por Pinto et al. (2009), analisou 444 mulheres da população geral da Amazônia, região Norte, sendo que 233 constituíram amostra urbana e 211 compuseram a amostra rural. Destas 444, 14,6% apresentavam infecção genital pelo HPV, e a prevalência dessa infecção variou entre 15% para a amostra urbana e 14,2% para a amostra rural. No geral, entre as 431 mulheres com amostras satisfatórias para o exame, 97,2% tiveram um resultado normal ou inflamatório na citologia e 2,8% com alterações.

O estudo de Duarte et al. (2009), realizado em Cuiabá, região Centro-Oeste do Brasil, analisou 512 participantes com idade média de 40 anos, durante o período de 2007 a 2009. Das 512, 22 pacientes apresentaram atipias celulares (4,3%), destas, 11 (2,2%) casos de lesões intraepiteliais de baixo grau (NIC I), quatro (0,8%) de HPV, dois (0,4%) de lesões intraepiteliais de alto grau (NIC II e III) e cinco (0,9%) de alterações celulares de significado indeterminado (CEASI).

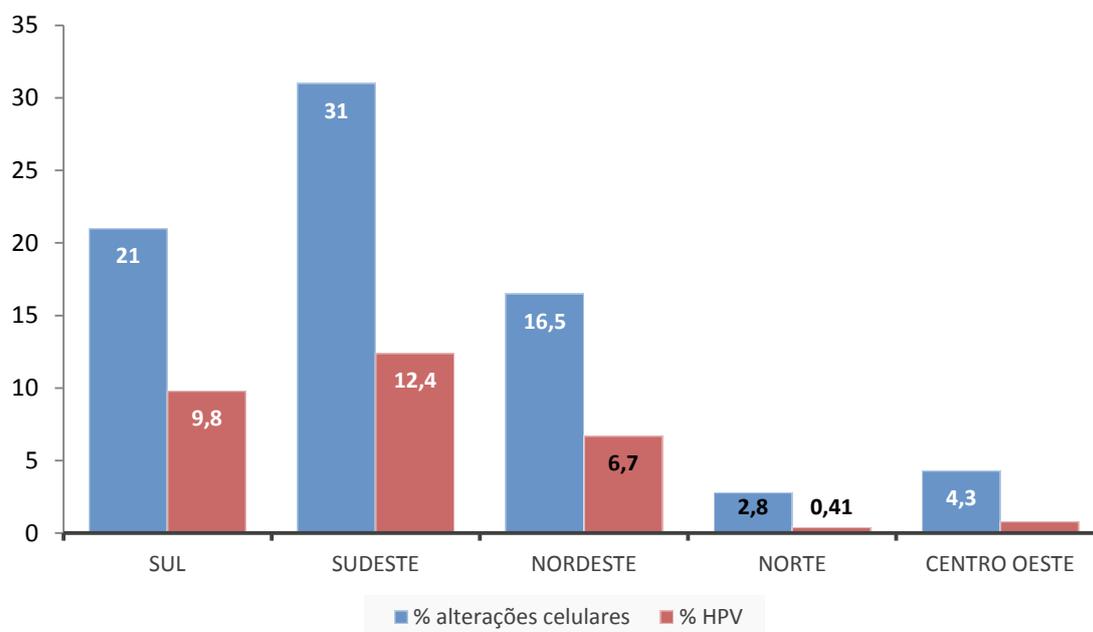
Figura 2: Representação gráfica da prevalência de HPV em relação as atipias encontradas em cada estudo apresentado na tabela 1.



Fonte: Carestiato (2006), Girianelli (2006), Rama (2008) e Silva (2008) Medeiros (2005), Bezerra (2005), Silveira (2008), Fernandes (2008) e Vasconcelos (2010) Krambeck et al. (2008), Rosa et al. (2008) Correa et al. (2013), Duarte (2009), Pinto (2009).

Durante o nosso estudo, foi realizada a média da incidência das atipias celulares e das lesões por HPV dos artigos descritos na tabela 1, relacionando-as com as diferentes regiões de estudo, como pode ser observado na figura 1.

Figura 3: Representação gráfica da prevalência de atipias celulares e por HPV em relação as regiões de estudo dos artigos apresentados na tabela 1.



Fonte: Carestiato (2006), Girianelli (2006), Rama (2008) e Silva (2008) Medeiros (2005), Bezerra (2005), Silveira (2008), Fernandes (2008) e Vasconcelos (2010) Krambeck et al. (2008), Rosa et al. (2008) Correa et al. (2013), Duarte (2009), Pinto (2009).

Em análise a figura 3, observa-se que a região Sudeste apresentou prevalência de alterações celulares com média de 31,2%, e 12,4% das 31,2% de prevalência para HPV, como demonstra Carestiato (2006), Girianelli (2006), Rama (2008) e Silva (2008).

A região Sul apresentou, com base nos estudos de Krambeck et al. (2008), Rosa et al. (2008) e Correa et al. (2013), segunda maior prevalência de alterações celulares, expondo a média de 21% dos laudos analisados e prevalência de 9,8% para HPV.

A região Nordeste apresentou prevalência referente às lesões ocasionadas pelo HPV com a média de 6,7% das 16,5% de atipias celulares da população em estudo, segundo Medeiros (2005), Bezerra (2005), Silveira (2008), Fernandes (2008) e Vasconcelos (2010).

A região Centro Oeste, com um estudo, apresentou frequência de 4,3% das alterações celulares e 0,8% de lesões por HPV.

A menor prevalência foi encontrada na região Norte, onde as alterações celulares tiveram uma frequência de 2,8% e as lesões por HPV uma prevalência de 0,41% das alterações analisadas.

A população de estudo variou de 50 a 760.501 mulheres. A idade mínima foi “maior de 12 anos” e a idade máxima foi de 80 anos.

Com referência ao método de identificação do HPV nas mulheres, três artigos relatam emprego do PCR para tipagem do HPV, dois utilizaram captura híbrida (HC) para detecção do HPV e oito artigos não especificaram.

Os artigos que usaram a HC e PCR para detecção do HPV estão mostrados na Tabela 2

Tabela 2 - Artigos que usaram a Captura Híbrida e PCR para identificação do HPV.

AUTOR, ANO	ALTERACOES CELULARES	PCR		CAPTURA HIBRIDA		HPV
		AR	BR	HPV AR	HPV BR	
Carestiato 2006	63,7%			21%	15%	36%
Girianelli 2006	9,7%			2,3%	1,0%	3,3%
Krambeck 2008	32,1%	7,1%	3,5%			10,6%
Silva 2008	42%	1,4%	5,4%			6,9%
Rosa 2008	8,7%	2,7%				6,9%

AR: Alto risco

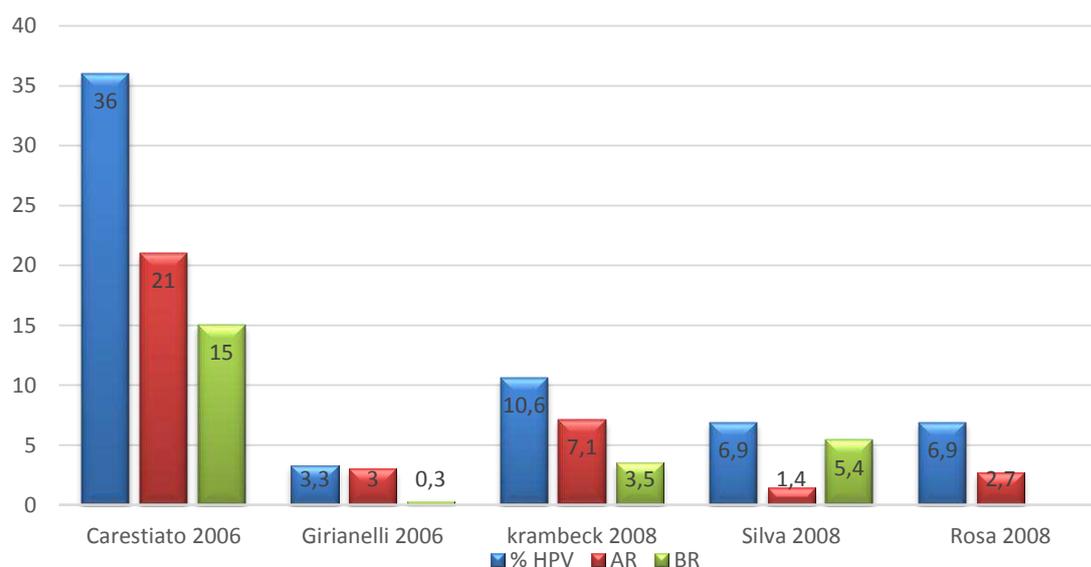
BR: Baixo risco

A prevalência de infecção por HPV para todas as mulheres variou de 3,3% a 36%. Dos dois artigos que relataram o uso de Captura Híbrida, Carestiato et al. (2006) identificaram prevalência de 21% para HPV de alto risco e 15% para HPV de baixo risco. Girianelli et al. (2006) identificaram 2,3% para baixo risco e 1,0% para alto risco. Fedrizzi et al. (2008) relatam 12% para alto risco e 9% para baixo risco das alterações por HPV.

Nas mulheres testadas por PCR, Krambeck et al. (2008) identificaram 7,1% para HPV de alto risco e 3,5% para HPV de baixo risco. No estudo de Rosa et al. (2008), foi identificado apenas a prevalência de alto risco com 2,7% para o HPV 16. Silva et al. (2008) identificaram 1,4% para alto risco e 5,4% para baixo risco.

O seguinte gráfico expõe as prevalências obtidas de HPV de alto risco e baixo risco obtido nos artigos expostos na tabela 2.

Figura 4: Representação gráfica da prevalência de HPV de alto risco e baixo risco em relação a prevalência geral de HPV dos artigos apresentados na tabela 2.



A tabela 3 expõe os artigos que utilizaram métodos biológicos para detectar a presença de HPV nas amostras, porém não especifica o tipo encontrado. De acordo com os artigos de Rama et al. (2008), Fernandes et al. (2008), a prevalência geral de HPV foi de, 3,5% e 27%, respectivamente. Pinto et al. (2009) e Correa et al. (2013) analisaram 0,4% e 12%, respectivamente, para prevalência geral de HPV nas alterações analisadas.

Tabela 3: Artigos que usaram a Captura Híbrida e PCR para detecção do HPV sem especificação de tipo.

AUTOR, ANO	ALTERACOES CELULARES	PCR	CAPTURA HIBRIDA	HPV
Rama 2008	9,6%		CH	3,5%
Fernandes 2008	45,5%		CH	27%
Pinto 2009	2,8%	PCR		0,4%
Correa 2013	24%	PCR		12%

6. DISCUSSÃO

Nosso trabalho abrangeu as regiões Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro Oeste do Brasil para a seleção dos artigos. Das regiões contempladas em nosso estudo, a região Nordeste apresentou média da prevalência de atipias celulares de 16,5%, correspondendo a região que obteve a média percentual mais próxima ao estimado pelo INCA, com 19% (INCA, 2014).

A média da prevalência de atipias celulares por artigo variou de 2,8% a 63% das pacientes examinadas e a média de infecção do colo do útero pelo HPV variou de 0,4% a 36% nos artigos estudados.

O estudo de Medeiros et al. (2005), expôs uma amostra de 6,4% de mulheres que apresentaram atipias em células epiteliais; destas, a mais frequente foi a LIEBG, com 4,4% dos laudos e a infecção pelo HPV foi de 1,44%. Bezerra et al. (2005), apresentou um universo de 22% de positividade para atipias celulares e 2,3% de lesões causadas por HPV. O estudo de Carestiato et al. (2006), apresentou um total de 63,7% de alterações celulares e as lesões por HPV estiveram presentes em quase metade das pacientes com atipias, apresentando um percentual de 36%. Girianelli et al. (2006), citou 9,7% de atipias celulares e 3,3% de lesões causadas por HPV, ou seja, aproximadamente um terço das pacientes com atipias tinham HPV.

Silveira et al. (2008), estimou 3,53% de atipias celulares e 1,44% das mulheres apresentaram alterações epiteliais de baixo grau com HPV. Foi observado no estudo de Fernandes (2008), que 45,5% das mulheres apresentaram alterações citológicas e 27% tinham presença de HPV. Rama et al. (2008), obteve 9,6% de atipias celulares e 3,5% de HPV. Das mulheres estudadas por Silva et al. (2008), 42% apresentaram alterações celulares e 6,98% HPV. Krambeck et al. (2008) apresentaram 32,1% para alterações celulares e 6% de HPV.

Rosa et al. (2008) estimou 8,7% de atipias celulares e destas alterações, 6,9% tinham presença de HPV nas amostras. O estudo de Pinto et al. (2009), apresentou 2,8% de mulheres com atipias celulares e 0,4% com HPV. Duarte et al. (2009), analisou 4,3% de mulheres com atipias celulares e 0,8% com HPV. Vasconcelos et al. (2010), estimaram 5,3% de atipias celulares e 2,6% eram lesões por HPV. Correa et al. (2013), expôs 24% de atipias celulares e 12% eram lesões causadas por HPV.

Segundo os estudos de Medeiros et al. (2005); Bezerra et al. (2005); Silveira et al. (2008); Fernandes (2008) e Vasconcelos et al. (2010), ambos realizados no

Nordeste do Brasil, a média de alterações citológicas com presença de HPV foi de 6,7%.

Os percentuais expostos acima denotam a disparidade de muitos casos de atipias com poucos casos de HPV, ou muitos casos de atipias e muitos casos de HPV, que podem ser associados aos fatores sociais das diferentes regiões estudadas, ou a diferença de metodologias empregadas, ou ainda, o tempo em que foram diagnosticadas essas lesões. Isso porque com o passar do tempo, houve maior desenvolvimento em relação aos métodos de diagnóstico, promovendo com isso maior número de casos detectados.

Os artigos selecionados foram diferentes entre si em relação à nomenclatura adotada para classificação dos resultados de citologia e métodos utilizados para identificação do HPV. As nomenclaturas utilizadas nos artigos foram a de Richart e do Sistema Bethesda. Os métodos utilizados para identificação do HPV foram a Captura Híbrida e PCR.

Quanto à variação das estimativas entre os métodos, as prevalências estimadas pela captura híbrida (CH) são em geral um pouco mais altas do que aquelas estimadas por PCR. Os artigos que utilizaram CH estimaram média de 11,6% para HPV de alto risco e 8% para HPV de baixo risco. Os artigos que utilizaram a técnica de PCR para a identificação do tipo de HPV estimaram média de 3,7% para HPV de alto risco e 4,5% para os de baixo risco.

Dos artigos que forneceram a tipagem do HPV, o tipo de alto risco mais prevalente foi o tipo 16 e o de baixo risco foi o tipo 11. O estudo de Krambeck et al. (2008) especificou a prevalência de 7,1% para o HPV 16 e 3,5% para o HPV 11, HPV 62 e HPV 81 de baixo risco. O estudo de Rosa et al. (2008) especificou prevalência de 18,6% para HPV 16 e 3,3% para HPV 18, ambos de alto risco.

O estudo de Fernandes et al. (2008) não estimou a percentagem dos tipos de HPV, porém afirmou que treze tipos de HPV foram identificados e o HPV 16 foi o tipo de infecção único mais prevalente, seguido pelo HPV 58. Correa et al. (2013) relata o uso de PCR quantitativo, que permite saber se há presença de HPV na amostra; o autor não especifica os tipos de HPV identificados.

Dentre os artigos estudados, foram encontrados dois estudos que estimaram a percentagem de casos de câncer de colo do útero. Medeiros et al. (2005), não citou

utilização de biologia molecular, somente o exame de Papanicolaou, onde expôs 0,02% de carcinoma epidermóide, 0,01% de adenocarcinoma e 0,02% atribuído a outras neoplasias malignas, dentre os 6,4% das atipias apresentadas pelas participantes. O estudo de Pinto et al. (2009), que utilizou a técnica de PCR, apresenta prevalência 0,5% de carcinoma em células escamosas das 2,8% de alterações celulares presente na população estudada.

De acordo com o INCA, são esperados para o ano de 2014, 15.070 novos casos de câncer de colo uterino no Brasil, com um risco estimado de 15 casos a cada 100 mil mulheres. Segundo Ito et al. (2009), o DNA de HPV de alto risco pode ser detectado em 84 a 99,7% dos cânceres cervicais.

7. CONCLUSÃO

A forma de diagnóstico laboratorial continua pragmática, uma vez que o rastreamento citológico tem se constituído como o principal e tradicional método usado na identificação do câncer de colo uterino, sendo de fundamental importância a associação entre o exame citológico, colposcópico e histopatológico para um diagnóstico confiável. Constatamos a possibilidade de presença de HPV nos diagnósticos laboratoriais dos diferentes artigos pesquisados. A evolução das tecnologias e dos métodos empregados na detecção e tipagem (PCR, Captura híbrida) do HPV põe fim aos resultados falso-negativos.

O achado é que o HPV de alto risco se faça presente, entretanto, mesmo sendo raro, também é possível encontrar a presença de HPV de baixo risco no desenvolvimento de carcinoma. O HPV 16 foi o tipo de alto risco mais frequentemente encontrado nas mulheres acometidas.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, G. C. et al. Papilomavirus humano e carcinogênese no colo do útero. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. [S.l., s.n.] v. 12, n. 1, p. 28-38, 2000.

ALMEIDA, V. C. Infecção pelo HPV e a gênese do câncer de colo de útero. **Monografia**, Recife, p.1-43, 31 jan. 2011.

BAGARELLI, L.B.; OLIANI, A.H. Tipagem e estado físico de papilomavírus humano por hibridização in situ em lesões intraepiteliais do colo uterino. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**, [S.l., s.n.] v. 26, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. **Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero**. INCA. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <
http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/PROGRAMA_UTERO_internet.PDF>. Acesso: 18.07.2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. HPV - Perguntas e respostas mais frequentes. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**. Disponível em
http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=327. Acesso em 18.07.2014.

_____. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer**. INCA. Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <
http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/23estimativas_incidencia.pdf> Acesso: 28.03.2014;

_____. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. **Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo de Útero**. Brasília, 2008. Disponível em:
http://www.inca.gov.br/rbc/n_46/v04/pdf/normas_2.pdf Acesso em: 27.03.2014

BEZERRA, J.S et al. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. **DST – Jornal brasileiro Doenças Sexualmente Transmissíveis** [S.l., s.n.] v.2, p. 143-148, 2005.

BROWN, D. R E; FIFE K. H. Human Papilomavirus infections of the genital tract. **Medical Clinics North America**; [S.l., s.n.] 1990.

CARVALHO, J. J. M.; OYAKAWA, N. **I Consenso Brasileiro de HPV**. 1 ed. São Paulo. BG Cultural, 2000.

CARVALHO, M.C.M.P.; QUEIROZ, A.B.A. Absenteísmo do resultado do preventivo do câncer cérvico-uterino alterado de um CMS do Rio de Janeiro: um estudo do perfil epidemiológico dessas mulheres. **In: Anais do 5º COBEON**; 2007. Bento Gonçalves (RS), Brasil. Bento Gonçalves (RS): ABENFO; 2007.

CAVALCANTI; CARESTIATO. Infecções causadas pelos HPV: atualização sobre aspectos virológicos, epidemiológicos e diagnóstico. **DST- Jornal brasileiro Doenças Sexualmente Transmissíveis**. [S.l.] v.18, n.1, 2006.

CARESTIATO, F.N et al. Prevalence of human papillomavirus infection in the genital tract determined by hybrid capture assay. **Brazilian Journal Infectious Diseases**. [S.l., s.n.] 2006.

CONSOLARO, M.E.L; MARIA-ENGLER, S.S. Citologia clínica cérvico-vaginal: texto e atlas. **Editora ROCA**. Ed: 1ª, [S.l.] 2012.

CONSELHO. Papilomavírus Humano (HPV): diagnóstico e tratamento. **Ética Revista**, Brasília, v. 4, n.3, p.10-13, mar. 2006.

CORREA et al. Prevalência de HPV em mulheres que utilizam o sistema único de saúde no município de Cruz Alta –RS. [S.l., s.n.] 2013.

DAVIM, R. M. B. et. Al. Conhecimento de mulheres de uma unidade básica de saúde da cidade de Natal/RN sobre o exame de Papanicolaou. **Revista da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, [S.l.] v. 39, n. 3, p. 296-302, 2006.

DERCHAIN, et. al. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**. [S.l.] v. 27, 2005. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/doc/colpochapterpt01.pdf> Acesso: 05.03.2014.

DOMINGOS, A. C. P. et al. Câncer do colo útero: Comportamento preventivo de autocuidado à saúde. **Revista Ciência, Cuidado e Saúde**. [S.l.] v. 6, 2007. Disponível em: <<http://eduem.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/53373385>>.

DUARTE et al. Fatores de risco para câncer cervical em mulheres assistidas por uma equipe de saúde da família em Cuiabá, MT, Brasil. **Ciencia y enfermeria XVII**. v. 1, p. 71-80, 2009.

FERNANDES, A. P. M. et al. Influência do HPV-16 sobre a produção intralesional de IL-10 em mulheres imunogeneticamente responsivas e portadoras do HIV-1. **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. [S.l., s.n.] v. 16, 2004.

FERNANDES, TA. et al. Infecção pelo papilomavirus humano em mulheres atendidas em um serviço de rastreio do cancro do colo do útero em Natal. **Brazilian Journal Microbiology**. [S.l., s.n.] v. 39, n.3, p. 573-578, 2008.

GIRIANELLI, V.R; THULER, L.C.S et al. Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. **European Journal Cancer Prevention**. [S.l., s.n.] 2006.

GROSS, G.E, BARRASSO, R. et al. Infecção pelo papilomavirus humano: Atlas clínico do HPV. Porto Alegre: **Artes Médicas**;1999.

GREENWOOD, S.A et al. Motivos que levam mulheres a não retornarem para receber o resultado de exame Papanicolaou. **Revista Latino-Am Enfermagem**. [S.l] v. 4, p. 503-9, 2006.

HERMIDA, P. M. V. Caracterização dos exames de prevenção do câncer do colo do útero no Programa de Saúde da Família. **Revista de Ciências Biológicas e Saúde**. [S.l] v. 2, n. 2, p. 68-74, 2007.

HALBE, H.W. **Tratado de ginecologia**. 2ª Ed., São Paulo: Roca, v. 2, 1994.

HOLANDA, J.R.F. et al. Primary screening for cervical cancer through self sampling. **International Journal Gynecology Obstetrics**. [S.l] v.2, p. 179-84, 2006.

IRION, C. I.; BUFFON, A. Avaliação da adequabilidade das amostras de exames citopatológicos realizados em um laboratório de Porto Alegre – RS no ano de 2005. **Revista Brasileira Análises Clínicas**. v. 41, n. 3, p. 217-220, 2009.

JACYNTHO, C.; BARCELOS, C. Infecção pelo HPV e lesões pré-neoplásicas genitais: investigação laboratorial e conduta. **Revista Femina**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 9, p. 681-686, 2001.

KOSS, L.G.; GOMPEL, C. **Introdução a Citopatologia Ginecológica com Correlações Histológicas e Clínicas**. Editora: ROCA, [S.l] 2006.

KRAMBECK, W.M. et al. HPV detection and genotyping as an earlier approach in cervical cancer screening of the female genital tract. **Clinical Experimental Obstetrics Gynecology**. [S.l.] v. 3, p. 175-8, 2008.

MACHADO, J.L.C. et al. Evidence for benefits from treating cervical ectopy: literature review. **São Paulo Medical Journal**. v. 126, n. 2, p. 132, 2008.

MEDEIROS, V. C. R. D. et al. Câncer de Colo Útero: Análise Epidemiológica e Citopatológica no Estado do Rio Grande do Norte. **Revista Brasileira Análises Clínicas**. v. 37, n. 3, p. 227-231, 2005.

MARTINS, L.F.L.; THULER, L.C.S; VALENTE, J.G. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**. [S.l.] v. 27, n. 8, p. 485-492, 2005.

MODOTTI, M.T.C.F. As defesas do trato genital inferior feminino contra os microorganismos patogênicos. **Revista Femina**. [S.l.] v.33, n.7, p. 497-506, 2005.

MURRAY, P. R. **Microbiologia médica**. 3ª. ed. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan, 1990.

NAUD, P. et al. Infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). **Revista Portal Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. [S.l.] v. 20, n. 2, p. 138-142, 2000.

NICOLAU, S. M. Existe câncer do colo uterino sem HPV? **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 49, n. 3, p. 236-237, 2003.

OLIVEIRA, E. **Especialistas alertam sobre o HPV**. Agosto, 2005. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/busca/buscar.cfm>_Acesso: 03.07.2014

PINHO, A.A.; MATTOS, M.C.F.I. Validade da citologia, cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. **Jornal Brasileiro Patologia Medicina Laboratorial**. [S.l] 2002.

PINTO, S.D. et al. Prevalência de Infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro. v. 27, n. 4, p. 769-778, 2009.

PINTO, A. P. et al. Co- fatores do HPV na oncogênese cervical. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo. v. 48, n.1, p. 73-78, 2002.

QUEIROZ, A.M.A.; CANO, M. A. T.; ZAIA, J. E. O papiloma vírus humano (HPV) em mulheres atendidas pelo SUS, na cidade de Patos de Minas – MG. **Revista Brasileira Análises Clínicas**. v. 39, n. 2, p. 151-157, 2007.

RAMA, C.H. et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Revista Saúde Publica**. [S.l] v. 1, p. 123-30, 2008.

ROSA, M.I et al. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. **American Journal Obstetrics Gynecology**. [S.l] v. (6), p. 617, 2008.

SALVIA, P.N.D. et al. Correlation between histological criteria and human papillomavirus presence based on PCR assay in cervical biopsies. **International Journal of Gynecological Cancer**. [S.l] v. 14, p. 126-132, 2004.

SILVA, G.A. et al. Prevalência de infecção por HPV e fatores associados em população de baixa renda no município do Rio de Janeiro. **Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde**. 3 de Setembro, 2008.

SILVEIRA, S. M. L. et al. Atipias cervicais detectadas pela citologia em mulheres atendidas em dois hospitais da rede pública de São Luís – MA. **Revista Brasileira Analises Clínicas.**, [S.l.], v. 40, n. 2, p. 115-9, 2008.

STIVAL, C. O. et al. Avaliação Comparativa da Citologia Positiva, Colposcopia e Histopatologia: Destacando a Citopatologia como Método de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. **Revista Brasileira Analises Clínicas.** [S.l.] v. 37, n. 4, p. 215-215, 2005.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia.** 4ªEd. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto e Belo Horizonte: Atheneu, 2004.

VASCONCELOS et al. Análise da cobertura e dos exames colpocitopatológicos não retirados de uma Unidade Básica de Saúde. **Revista Escola de Enfermagem. USP.** [S.l.] v. 2, p. 324-30, 2010.

VEIGA, F. R. et al. Prevalência das lesões intra-epiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia.** Rio de Janeiro, v. 28, n. 2, p. 75-80, 2006.

ZAMPIROLO, J. A.; MERLIN, J. C.; MENEZES, M. E. Prevalência de HPV de baixo e alto risco pela técnica de biologia molecular (Captura Híbrida II®). **Revista Brasileira Analises Clínicas.** [S.l.] v. 39, n. 4, p 265-268, 2007.