

**UNIVERSIDADE PAULISTA
CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL**

YURI KELSEN PIMENTEL MELO

**FATORES PRÉDISPONENTES E ALTERAÇÕES
CITOLÓGICAS NO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**

RECIFE/PE

2011

YURI KELSEN PIMENTEL MELO

**FATORES PRÉDISPONENTES E ALTERAÇÕES
CITOLÓGICAS NO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**

Monografia apresentada ao Centro de
Consultoria Educacional / Universidade
Paulista, para obtenção do título de
especialista em Citologia Clínica.

Orientador: M.Sc. Gustavo Santiago Dimech

RECIFE/PE

2011

YURI KELSEN PIMENTEL MELO

**FATORES PRÉDISPONENTES E ALTERAÇÕES
CITOLÓGICAS NO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**

Monografia apresentada ao Centro de
Consultoria Educacional / Universidade
Paulista, para obtenção do título de
especialista em Citologia Clínica.

Aprovado em:

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a **DEUS**, sem ele eu nada seria e nem teria coragem para chegar até aqui. Agradeço a ele também, por ter colocado pessoas maravilhosas em meu caminho.

Aos meus pais (Hircio e Gelba) e familiares, por estarem sempre ao meu lado.

A Karla, minha noiva, por toda a cumplicidade, paciência, dedicação e amor se tornando meu porto seguro quando mais precisei.

Ao professor Carlos Eduardo de Queiroz Lima, por ter me passado o conhecimento necessário e ao orientador Gustavo Santiago Dimech, por ter paciência e por ter ajudado na execução desse trabalho.

Ao Centro de Consultoria Educacional e a Universidade Paulista, por oferecer um curso de qualidade.

RESUMO

Entre os cânceres femininos, o câncer de colo do útero corresponde a 15% de todos os tipos de cânceres, ele é o segundo tipo mais comum entre mulheres no mundo. No Brasil, é o segundo de maior incidência, só perdendo para o câncer de mama. Uma das principais características do câncer é que ele causa um crescimento desordenado, não controlado de células atípicas, que compromete todo o tecido e órgão, essa desordem é classificada, é através dele que se dá a detecção do câncer cervical. O principal indutor do câncer do colo uterino é o HPV, ele está presente em, 97,7% casos. O diagnóstico preventivo é feito de maneira simples, através de um raspado de células oriundas do colo vaginal. O tratamento depende da localização da lesão, tipo NIC, gravidez e a clínica da paciente.

PALAVRAS-CHAVE:

Câncer, colo útero. Papiloma vírus humano, lesões Intra-epitelial.

ABSTRACT

Among female cancers, cancer of the cervix represents 15% of all cancers, it is the second most common among women worldwide. In Brazil, the second highest incidence, second only to breast cancer. A key feature of cancer is that it causes an uncontrolled growth, uncontrolled atypical cells, which undermines any tissue and organ, this disorder is classified, it is through him that the detection of cervical cancer. The major inducer of cervical cancer is HPV, it is present in 97.7% cases. The preventive diagnosis is made simply, through a scraping of cells from the vaginal cervix. Treatment depends on the location of the lesion, NIC type, clinical pregnancy and the patient.

KEY WORDS:

Cancer of the cervix. Human Papilloma Virus. Intra-epithelial lesions.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. O ÚTERO	12
2.1. ANATOMIA DO ÚTERO	12
2.2. CITOLOGIA UTERINA	12
3. CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	14
4. FATORES QUE CONTRIBUI PARA O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO	15
5. PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)	17
6. COFATORES	22
6.1. VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)	22
6.2. FUMO	22
6.3. ANTICONCEPCIONAIS	23
7. DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	24
8. LESÕES PRÉ-CANCEROSAS	26
8.1. CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES PRÉ-CANCEROSAS DO COLO UTERINA	26
8.2. ASPECTOS DAS LESÕES PRÉ-CANCEROSAS	28
9. TRATAMENTO	31
10. VACINA	34
11. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos o surgimento de novos casos do câncer do colo útero sofreu uma grande elevação, correspondendo atualmente a 15 % de todas as neoplasias, sendo a segunda de maior incidência entre mulheres. Também no Brasil ele representa um dos cânceres de maior incidência, só perdendo para o câncer de mama (INCA 2010).

De acordo com o Ministério da Saúde (2006) o desenvolvimento do câncer do colo uterino assemelha-se ao de outros tipos de cânceres, pois ele é desencadeado por alterações que determinam o crescimento desordenado das células não controlado pelo organismo que acomete todo o tecido. O colo uterino, em particular a região ectocervical, é revestida por várias camadas celulares de forma bastante ordenada. Na ocorrência do câncer essa camada se encontra em desordem, acompanhado por células atípicas, dependendo do grau de elevação das atípias e da camada do tecido em que está acometido é caracterizado o câncer do útero.

Segundo Machado (2007) as alterações são divididas em Lesão Intra-Epitelial de Baixo Grau (LSIL) / Neoplasia Intra-Epitelial de Grau I (NIC I) ou em Lesão Intra-Epitelial de Alto Grau / Neoplasia Intra-Epitelial de Grau II e III. Na LSIL / NIC I as alterações ocorrem na camada basal do epitélio, boa parte das lesões regride espontaneamente sem qualquer tipo de tratamento e sua progressão para o câncer do colo uterino é baixa. Já nas HSIL / NIC II e III as alterações epiteliais são mais intensas e a chance de progressão para um câncer é bem maior. Frigato e Hoga (2003) investigaram que quando essas alterações epiteliais rompem a camada basal do epitélio é diagnosticado o câncer invasivo e, quando ocorre invasão o tratamento é mais abusivo e a chance de óbito é consideravelmente maior.

Neto (1991) analisou que o câncer uterino está relacionado há diversos fatores de riscos que vão desde múltiplos parceiros, início precoce da vida sexual, baixo nível socioeconômico e o principal a infecção pelo HPV.

Rama *et al.* (2008) mostra que a relação câncer do colo do útero e HPV é similar a existente entre o fumo e o câncer de pulmão, estando o HPV relacionado com quase 100% dos casos de câncer do colo uterino. O HPV é classificado de acordo com o seu potencial oncogênico, de baixo e alto risco,

entre as cepas de menor risco se encontra em destaque os tipos 6 e 11, que são responsáveis por lesões como verrugas e condilomas. Já entre os de alto risco, o que mais infecta o colo uterino é o 16 e 18, que são responsáveis pela grande maioria das lesões pré-cancerosas e câncer do colo do útero. Mais não só a infecção pelo vírus é suficiente para o desenvolvimento do câncer, existem cofatores que influenciam diretamente no progresso da lesão, e os principais são: fumo, anticoncepcionais e HIV (FBSGO, 2002).

A infecção pelo HPV se dá através da via sexual, pois é a DST de que mais acomete o trato genital feminino, atualmente 80% das mulheres contraíram HPV durante a vida, embora a maioria passar despercebido e regride espontaneamente sem qualquer tipo de tratamento. Em caso de persistência da infecção, o vírus tem um tropismo por células basais do epitélio cervical, uma vez infectado a evolução da doença se dá de forma lenta e pode durar anos para o seu aparecimento (PASSOS, 2002). O seu pico de incidência se encontra em mulheres de faixa etária maior que 40 anos, pois a contração pelo vírus muitas das vezes se dá na adolescência entre 20 a 24 anos (RAMA; ROTELI-MARTINS; DERCHAIN; OLIVEIRA; ALDRIGIGHI; NETO, 2006).

O câncer do colo do útero pode ser prevenido uma vez que existem exames que podem diagnosticar, as lesões precursoras, possibilitando grandes chances de cura ao paciente. O exame Papanicolaou é o exame preventivo mais utilizado para diagnóstico de câncer cervical, ele se resume em encontrar células atípicas, em raspado das regiões do colo uterino, é através de tal exame que a paciente recebe um diagnóstico precoce do câncer uterino (PASSOS 2006). Existem outras técnicas que ajudam a confirmar o resultado do exame citológico, os mais importantes são: a histologia, que se resume na retirada de um fragmento do tecido e nela é feita uma análise de todo epitélio e a colposcopia que se caracteriza pela inspeção do colo do útero através de um aparelho chamado colposcópio (FBSGO, 2002).

Já o tratamento das lesões e do câncer do colo do útero tem como objetivo de reduzir ou eliminar a lesão. A forma de tratamento depende de diversos fatores, como: localização da lesão, tipo NIC, gravidez e a clínica da paciente. Que vão desde formas mais graves um histerectomia ou a simples remoção da lesão (FBSGO, 2002).

Deste modo, este estudo, tem por objetivo descrever os fatores relacionados ao surgimento do câncer do colo do útero e seus cofatores, além de apresentar as principais lesões pré-cancerosas, sua classificação, aspectos citológicos dessas alterações, e possíveis tratamentos, assim além desta introdução o trabalho está estruturado da seguinte forma: capítulo 2 trata da anatomia e dos aspectos citológicos e histológicos do útero, o próximo descreve rapidamente a história do câncer do colo do útero, o capítulo 4 mostra os fatores que contribuem para o desenvolvimento do câncer, o capítulo seguinte fala do HPV, o capítulo 6 mostra os cofatores do câncer dando ênfase no HIV, fumo e anticoncepcional, o próximo mostra os tipos de diagnósticos, o capítulo 8 trata das lesões pré-cancerosas, o capítulo 9 exhibe as formas de tratamento, o capítulo 10 mostra a vacina como forma de prevenção do câncer e por fim o capítulo 11 apresenta as conclusões deste trabalho.

2. O ÚTERO

2.1 ANATOMIA

O aparelho reprodutor feminino é formado por vulva, vagina, útero, trompas uterinas e os ovários, porém é no útero onde ocorre uma maior incidência de câncer, por isso ele é estudado isoladamente dos outros órgãos que compõe o trato genital feminino (KOSS; GOMPEL, 2006).

O útero é um órgão do aparelho reprodutor feminino que está situado no abdome, por trás da bexiga e frente do reto, no plano sagital mediano da cavidade pélvica, ele tem como um formato de pêra e é dividido da seguinte forma: a parte superior das tubas uterinas (conhecida como fundo do útero), uma região central delgada (conhecida como corpo do útero) e uma parte mais estreita que possui uma abertura para a vagina (conhecida como colo do útero). Sua parte interior é conhecida como cavidade uterina. O útero apresenta uma cavidade única, que é larga e triangular na região do corpo (cavidade endometrial) e se limita a um tubo estreito no interior do colo ou cérvix (canal endocervical). O ponto de transição entre a cavidade endometrial e o canal endocervical é denominado de istmo interno, a abertura do canal endocervical para o interior da vagina é conhecida como óstio externo (JUNIOR, 2003).

O colo do útero anatomicamente tem características especiais, devido a isso é estudado individualmente com relação ao útero. Ele estende-se pósteroinferiormente e apresenta forma cilíndrica, com comprimento variável entre 2,5 e 3 cm. É dividido em duas regiões, supravaginal e intravaginal que são denominadas de ectocérvice e endocérvice. São nessas regiões onde ocorre grande parte das neoplasias relacionada ao útero (KOSS; GOMPEL, 2006).

2.2 CITOLOGIA UTERINA

Na parte mais externa em contato com a vagina é chamada de ectocérvice, ela é revestida por epitélio pavimentoso estratificado do tipo não queratinizado esses estratos celulares é composto por uma camada mais basal onde predomina células arredondadas com alta relação núcleo citoplasma e

por serem células com alto potencial mitótico. A ela segue-se uma camada intermediária, que seria o estrato mais espesso do epitélio, logo após uma camada mais superficial onde predomina células com núcleo picnotico e com citoplasma abundante (JUNIOR, 2003). Epitélio este que reveste tanto a ectocérvice quanto a parede da vagina. Já a endocérvice ou o canal cervical é revestida por epitélio colunar simples ou cilíndrico, que forma saliências e reentrâncias, originando formações glandulares, as quais armazenam em seu interior grande quantidade de muco, produzido pelas células secretoras (KOSS; GOMPEL, 2006). Entre esses dois epitélios, encontra-se a junção escamocolunar (JEC), ou zona de transformação (ZT), é neste local onde ocorrem estudos de diversos eventos neoplásicos e onde surgiu 90% das lesões cancerosas do colo do útero (MACHADO, 2007).

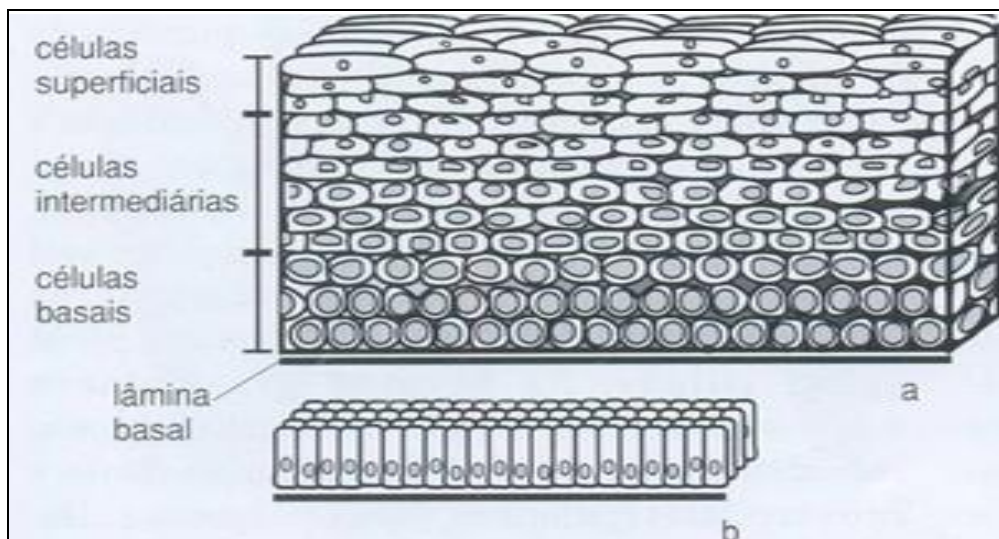


Figura 1. (a) Epitélio pavimentoso estratificado do tipo não queratinizado. (b) Epitélio colunar simples.

Fonte: (KOSS; GOMPEL, 2006).

3. CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

O câncer cervical é uma das neoplasias que mais acomete mulheres no Brasil, é o segundo de maior incidência, só perdendo para o câncer de mama. Segundo o instituto nacional do câncer (INCA), estima-se que no ano de 2010 mais de 18.430 mulheres será acometida por essa neoplasia, com um risco estimado de 18 casos para cada 100 mil mulheres (INCA. 2010).

Uma das características citológicas do câncer do colo do útero é o crescimento desordenado de células atípicas, que compromete todo o tecido e órgão (INCA, 2002). Quando o epitélio cervical encontra-se em desordem, acompanhado de alterações nas células que vão desde núcleos mais corados até figuras atípicas de divisão celular, caracterizamos o câncer do colo do útero. Existem dois aspectos histológicos básicos que estão relacionados ao câncer uterino: um deles é caracterizado quando ao epitélio glandular da endocervice encontra-se atípico, tais alterações, juntamente com o rompimento da camada basal e o extravasamento de células atípicas para o tecido conjuntivo é classificado como adenocarcinoma e o segundo, apresenta-se, quando o câncer afeta a região escamosa, na grande maioria das vezes na junção escamo-colunar (JEC) é denominado de carcinoma epidermóide ou escamoso (JUNIOR; GIRALDO; CAVALCANTE; GONÇALVES; ELEUTÉRIO, 2007).

Assim o surgimento deste tipo de câncer pode ser dividido em três fases: a primeira fase se caracteriza pela presença de coilocitos que indica uma infecção pelo HPV, nessa fase não ocorrem manifestações clínicas detectáveis; já a segunda fase, apresenta alterações no epitélio uterino, que caracterizara através de lesões intra-epiteliais; e por ultimo, na terceira fase, a lesão atravessa o epitélio e invade o tecido conjuntivo, caracterizando o carcinoma invasivo, nesta fase não ocorre regressão e as chances cura se tornam mais difíceis. Em geral o câncer do colo do útero é precedido por uma longa fase de doença pré-invasiva, microscopicamente esses eventos progridem a atípias celulares de graus variados, antes da progressão ao carcinoma invasor (RAMA; ROTELI-MARTINS; DECHAIN; LOGATTO-FILHO; GONTIJO; SARIAN; SYRJANEN; ALDRIGHI, 2008).

4. FATORES QUE CONTRIBUI PARA O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DO COLO UTERINO

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento do câncer cervical são os relacionados aos aspectos socioeconômicos, estilo de vida e hábitos sexuais das mulheres. Uns dos exemplos que melhor podem confirmar esta afirmação são os Africanos que moram na África, estes têm maior incidência de câncer do colo uterino do que Africanos que vivem nos USA, indicando que esta neoplasia está ligada diretamente ao estilo de vida socioeconômico (INCA, 2010).

Fatores como multiplicidade de parceiros, multiparidade, idade da primeira relação sexual, história reprodutiva da paciente (paridade, abortos, idade da menarca e da menopausa) e infecções ginecológicas repetidas, levam a um risco aumentado de desenvolver a neoplasia uterina. Porém quando se analisa esses eventos observa-se que eles são considerados de risco, pois levam a contrair o principal se não o único fator de desencadeamento de câncer do colo uterino, o papiloma vírus humano (HPV). O HPV é uma DST, e como todas as DST, sua principal via de transmissão é sexual, mulheres sexualmente ativas e que sequelem esses pré-requisitos, tem o risco aumentado de contrair o vírus (MS; SNAS; INCA, 2002).

Segundo a maioria dos autores o HPV esta em quase 100% dos casos diagnosticado de câncer cervical, a Organização Mundial da saúde afirma que 97,7% de mulheres com diagnóstico de câncer cervical apresenta DNA do vírus (LIMA; PALMEIRA; CIPOLOTTI, 2006). Embora a infecção pelo HPV seja necessária para desenvolvimento o câncer é importante ressaltar que por se só não é capaz de induzir a progressão de uma célula normal para uma célula cancerosa, outros fatores atribuídos ao HPV aceleram e elevam o quadro, são eles os principais: tabagismo, HIV, HSV e uso prolongado de anticoncepcionais (CRUZ; LOUREIRO, 2008).

É importante reafirmar que para desenvolver o câncer do colo do útero é necessário que o individuo seja infectado pelo vírus do HPV, estudos recente demonstram que o HPV está presente em 95 a 100% dos casos, mais nem todos os vírus possui potencial oncogênico, existem cepas virais que tem maior potencial de indução do câncer uterino, entre elas estão os tipos virais 16 e 18,

responsáveis pela grande maioria dos casos, embora a grande parte das infecções virais causada pelos HPV, não manifesta nenhum tipo de sintomas e nem progride para uma neoplasia cervical (NETO, 2008). Assim o risco de desenvolvimento da doença aumenta quando a associação com múltiplas infecções pelo HPV e persistência do vírus, sobretudo aqueles que envolvem os tipos de alto risco oncogênico (LINHARES; VILLA, 2006).

Além de todos esses fatores diretos, o mais importante, devido a grande porcentagem de cura se detectado precocemente, e que na grande maioria dos países cuja incidência é alta, existem limitações de acesso aos serviços de saúde, por obstáculos sócio-econômico, culturais, e geográficos, apresentando como responsável pela baixa cobertura dos exames preventivos (NETO, 1991).

5. PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)

O HPV é um vírus desoxirribonucléico (DNA) do grupo papovavírus da família *Papillomaviridae*, sua estrutura é formada 72 capsómeros, que é constituído por 2 principais proteínas estruturais, L1 e L2, sendo que a primeira corresponde a 90% do conteúdo protéico. Este vírus é o principal causador do câncer do colo do útero (PASSOS; LUPI O; ALMEIDA; CAVALCANTI; JÚNIOR; GIRALDO, 2006). Segundo a Organização Mundial da saúde (OMS), 97,7% de mulheres com câncer do colo do útero, apresentaram o DNA do vírus HPV (GUARISI; HARDY E; DERCHAIN; CARVASAN; BORGES, 2004).

“Nos últimos anos tem-se constatado uma impressionante evolução quanto a relação entre câncer de colo uterino e HPV: assim entre os anos 70 e 80 surgiram as primeiras evidências da provável associação e, no final dos anos 90, descrevia-se a presença viral em aproximadamente 100% dos casos de câncer cervical; por isso passou-se afirmar que não existe câncer do colo sem HPV (NICOLAU, 2003).”

O HPV está relacionado a vários outros tipos de cânceres, tais como: câncer da vulva, do pênis, garganta e boca. Na tabela abaixo, mostra a associação do HPV (vermelho), com alguns tipos de cânceres (cinza). A associação com o carcinoma anal esta entre 90 a 93% dos casos, com o carcinomas de orofaringe 12 a 63%, carcinomas de pênis 36 a 40%, carcinomas vaginais 40 a 60% e com carcinomas da vulva esta associação chega a 40 a 51%. Destes o mais importante, em relação a maior taxa de correlação com o HPV, foi o colo do útero, com 100% dos casos (NADAL; MANZIONE, 2010).

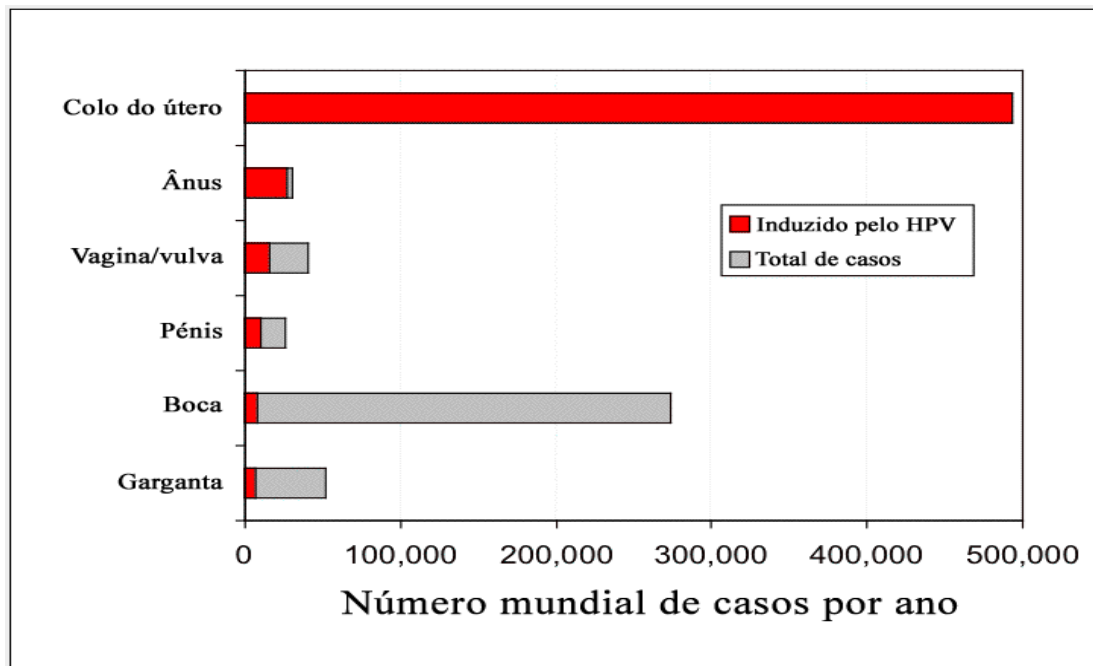


Figura 5. Incidência mundial de diversos tipos de câncer e relação com o HPV.
 Fonte: World Health Organization.

O DNA do HPV contém 7900 pares de base, os genes que compõem o genoma viral são divididos em 2 grupos funcionais: Late “L” (gene tardios) e Early “E” (gene precoces) e uma região de controle viral (LCR) que fica entre as regiões L e E. A Região “E” tem seis regiões de leituras abertas que codificam as proteínas precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) elas são responsáveis pela replicação a transcrição viral e a transformação celular. No HPV o gene em destaque é o E6 e E7, eles foram classificados como oncogênico, devido a sua capacidade de induzir alterações malignas em células infectadas (VILLA, 2006). Os genes E6 e E7 inibem função de proteínas supressoras de tumor, como a p53 e Rb e também promove uma regulação negativa de genes que expressam interferon, limitando a resposta imune do hospedeiro a infecção (PASSOS; LUPI; ALMEIDA; CAVALCANTI; JÚNIOR; GIRALDO, 2006).

Existem atualmente, mais de 100 cepas diferentes de HPV, e destes, aproximadamente 40 são encontrado no trato ano-genital. A classificação desse vírus se da através do seu potencial oncogênico, de induzir a transformação maligna das células infectadas. Essa classificação se caracteriza em 2 grupos: o de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44), com destaque para as cepas 6 e 11, que são responsáveis por 90% das verrugas anogenitais

e o de intermediário e alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, e 68), sendo que dentre estes o de maior potencial oncogênico é o (16 e 18), segundo WHO ambos os vírus corresponde a cerca de 79,9% dos casos invasivos do câncer do colo do útero, sendo que o terceiro e o quarto de maior incidência são os HPV 45 e 31 (FBSGO, 2002).

O HPV é uma das infecção transmitida sexualmente e infecta principalmente adolescentes e adultos jovens de vida sexual ativa. Embora a prevalência pelo HPV varie entre diferentes regiões do mundo, seu pico de incidência esta entre mulheres de faixa etária de 20 a 24 anos, diminuindo em outras faixas etárias (RAMA; MARTINS; DECHAIN; LOGATTO-FILHO; GONTIJO; SARIAN; SYRJANEN; ALDRIGHI, 2008). O contraste com a incidência de câncer uterino, que tem seu pico entre as idades de 45 a 60 anos reflete o longo período de progressão do vírus ate manifesta sua fazer maligna, na figura 6, faz um resumo, onde compara os grupos etários de maior risco, para contrair o HPV e de maior incidência de câncer do colo do útero (CRUZ; LOUREIRO, 2008). Entretanto a infecção pelo HPV só pode ser efetivamente evitada com a abstinência sexual completa, porque os preservativos não garantem proteção total contra o vírus, podendo ser também transmitidos por atividades sexuais sem penetração (NADAL; MANZIONE, 2006) Existem outras formas de adquirir o vírus, através da via parenteral e também foi observado cepas de HPV em espermatozóides, porém não foi possível comprovar seu potencial infectivo (WHO, 2009).

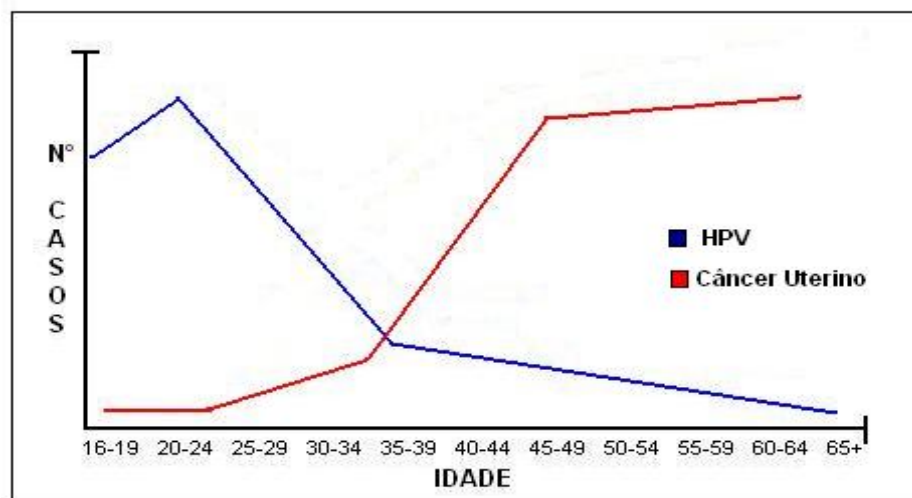


Figura 6. Faixa etária de exposição ao HPV e câncer do colo do útero.
Fonte: Elaboração própria.

O HPV, ao contrário de outras viroses, tais como HIV e Hepatite, não faz viremia e sua transmissão não ocorre através do sangue, é necessário que ocasione microtraumas, na superfície da pele ou mucosa, para que o vírus possa atingir a camada basal do epitélio e assim instalar a infecção, a grande maioria o vírus infecta células basais da na zona de transformação (ZT) ou na junção escamo colunar (JEC) (PASSOS; LUPI; ALMEIDA; CAVALCANTI; JÚNIOR; GIRALDO, 2006). A expressão de integrina alfa-6 pelas células profundas do epitélio parece ser a responsável pelo tropismo do vírus por esta camada de células. O vírus tem afinidade pelo epitélio escamoso do trato genital, penetrando em células basais do epitélio, onde se multiplica no núcleo destas células, causando de forma mais leve condiloma acuminados, verrugas genitais e lesões intra-epitelial de baixo grau e de forma mais grave o câncer do colo uterino. O HPV estabelece relações amplamente inofensivas e a maioria das infecções passa a despercebida, regredindo de maneira espontânea (BOSCH; YOU-LIN; CASTELLSAGUÉ, 2006).

Quando se estabelece uma infecção pelo HPV, e o vírus já se encontra no interior das células, dois diferentes cursos poderão ser estabelecido: a primeira é a infecção produtiva, alguns genes do HPV estimulam a mitose celular, se caracterizando por alterações benignas como os condilomas (ROMÃO; JORDÃO; JORGE, 2009). A segunda se refere-se a uma infecção não produtiva, nela não haverá a produção de vírus, mais ocorrerá integração do genoma viral com o genoma humano, nesse processo se apresenta os principais genes, E6 e E7, o primeiro atua inibindo a p53, que é uma proteína supressora de tumor, essa integração resulta em bloqueio da apoptose, alterações na transcrição celular e o aumento do ciclo de vida das células. A oncoproteína E7 se ligara a outra proteína pRb, em células saudáveis é responsável pelo processo de transcrição e tradução de proteínas, já na infecção pelo HPV essa oncoproteína é retirada, aumentando o estímulo para as células transcrever e traduzir mais proteínas, causando uma multiplicação desordenada e a conservação de células mutadas (PASSOS; LUPI; ALMEIDA; CAVALCANTI; JÚNIOR; GIRALDO, 2006).

Algo importante é que o desenvolvimento do vírus esta ligado diretamente, com a resposta imune local. Mulheres imunodeprimida apresentam risco elevado para o desenvolvimento de lesões e câncer do colo

uterino (VERONESI, 2005). Pesquisas recentes presenciaram o aumento do número de células monomorfonucleares, em particular células CD4 e macrófagos, juntamente com o aparecimento de lesões intra-epiteliais. Isto indica que a resposta imune local. Pode ser de grande importância para progressão e desenvolvimento do câncer do colo do útero (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002).

Dependendo do estado imunológico, após ser infectado pelo HPV, um indivíduo poderá ou não desenvolver lesões, se apresentar resistência imunológica poderá levar a regressão espontânea, o que ocorre na maioria das vezes, em diante de deficiência imunológica, poderá ocorrer a progressão do vírus. Um exemplo é que em mulheres que portam HIV, poderá facilmente desenvolver HPV, do que indivíduos imunologicamente saudáveis. O epitélio do colo do útero, por estar sempre em transformações celulares e ser um epitélio que depende de hormônios para se desenvolver, passar por diversas imunomodulações ao longo do ciclo menstrual, refletindo em condições propensas para o desenvolvimento do HPV (PASSOS; LUPI; ALMEIDA; CAVALCANTI; JÚNIOR; GIRALDO, 2006).

O HPV é um vírus muito comum na população, cerca de 80% das mulheres irão contrair durante a vida, na grande maioria dos casos o sistema imune é capaz de combater de forma eficaz, sem manifestação de qualquer sintoma. Caso persista o HPV provocará lesões no epitélio uterino e de forma mais grave até chega ao câncer do colo do útero (RAMA; MARTINS; DECHAIN; LOGATTO-FILHO; GONTIJO; SARIAN; SYRJANEN; ALDRIGHI, 2008).

Ainda não existe uma afirmação quanto ao tempo que o vírus pode permanecer em estado latente até o desenvolvimento de lesões. O vírus pode durar semanas ou até anos em estado de latência. Assim não é possível estabelecer o intervalo mínimo entre contaminação e lesão.

6. COFATORES

O HPV é o principal causador do câncer do colo do útero, e para muitos o único, porém ele depende de diversos fatores que contribui para persistência e progressão do vírus. Podemos determina que a infecção pelo HPV, por se só, não é uma condição necessária para o desenvolvimento do câncer cervical, mais existem co-fatores que favorecem e aceleram a progressão e o seu desenvolvimento do câncer. Existem diversos fatores encontrados na literatura que podem contribuir para evolução do HPV, entre eles os principais são: HIV, fumo e anticoncepcionais (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002).

Também existem relatos que o vírus HSV, Clamídia e outras tipos de infecções ocorrida no trato genital, possam contribuir para o desenvolvimento do HPV, porém estudos com esses, são limitados por não existe evidencias necessária de que forma possa favorecer o HPV (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002).

6.1 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV):

A infecção por HPV é uma das mais comuns entre mulheres infectadas pelo HIV (CAMPOS; MURTA. 2006). Segundo Veronesi mulheres com HIV positivo, tiverem risco de neoplasia intra-epitelial cervical aumentado, 5 a 10 vezes. Já é comprovado que infecção por HIV junto com HPV elevam o risco de pacientes no desenvolvimento de câncer do colo uterino. Esse aumento é causado, devido a imunossupressão causada pelo o vírus HIV (VERONESI, 2005).

Mulheres imunodeprimidas em geral, como por exemplo, pacientes que foram submetidas a transplante de órgãos, doença de Hodkin, ou esta sob medicação imunossupresiva, tem o risco elevado para o desenvolvimento de câncer do colo do útero (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002).

6.2 FUMO:

Um cofator que demonstra uma importante relação para o desenvolvimento do câncer cervical é o cigarro. Pesquisas recentes

demonstraram em que a incidência de câncer do colo do útero em mulheres que tem grande exposição e utilizam cigarros por um grande período de tempo, foi maior, isso se deve ao aumento de níveis de nicotina e cotinina, na mucosa cervical (CAMPOS; MURTA, 2006).

A relação cigarro e câncer do colo do útero esta ligeiramente ligada a diminuição da imunidade local (NETO, 1991). Demonstra-se em mulheres fumantes o numero de células sanguíneas é maior, e a um amento do numero de linfócitos T citotóxicos/supressores, redução de linfócitos T indutores/auxiliares, causando um decréscimo na quantidade de linfócitos T, linfócitos natural killer (NK), células de Langerhans e dos níveis de imunoglobulinas exceto IgE que se encontram aumentados (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002).

6.3 ANTICONCEPCIONAIS

Os anticoncepcionais orais, utilizados de forma prolongada ou em altas doses, pode ser considerado com agentes promotores do câncer uterino. Mulheres que fazem de uso de contraceptivos hormonais, durante a infecção pelo HPV, têm o risco aumentado para progressão do vírus (NETO, 1991). De fato o uso de contraceptivos orais aumenta a expressão oncogênica de oncoproteínas virais E6 e E7, capazes de induzir defeitos mitóticos e inibir transativação transcricional de genes mediado por p53 envolvidos na interrupção do ciclo celular e apoptose (CAMPOS; MURTA. 2006).

Alguns estudos demonstraram a presença de altos níveis de receptores hormonais em lesões induzidas pelo HPV. O uso de contraceptivos hormonais, de certa forma interage em menor ou maior intensidade com oncoproteínas e outros elementos do HPV, relacionando-se como potencializado em célula hospedeira e facilitador de processo de imortalização e carcinogênese (PINTO, 2002).

Segundo World Health Organization, os efeitos dos anticoncepcionais progestacionais, poderiam suprir o processo de maturação normal do epitélio, o causaria, um epitélio mais susceptível a agentes sexualmente transmissíveis (WHO, 2010).

7. DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

O diagnóstico preventivo do câncer do colo do útero é feito de maneira simples. Através da coleta de material, retirado do canal endocervical e ectocervical, é feito a análise citológica das células, exame o qual é conhecido popularmente como Papanicolaou ou citologia oncológica, este exame foi desenvolvido a partir década de 60, e leva o nome do seu idealizador, o médico grego Geórgios Papanicolaou (MS, 2002).

O exame Papanicolaou, é um exame de alta eficácia, baixo custo e indolor, ele pode ser tanto empregado para pesquisa de microflora, lesões pré-malignas e malignas (MACHADO, 2007). A sensibilidade desse método pode variar em torno de 80%, dependendo de diversos fatores, desde a coleta do material, fixação e coloração da lâmina, leitura do esfregaço e interpretação. Se realizado anualmente, com um diagnóstico anterior negativo, a percentagem de risco para desenvolver câncer é 7%. De modo geral, este exame tem graus de sensibilidade e especificidade considerados aceitáveis (MS, 2006).

Caso o exame citológico de positivo para lesão intra-epitelial e neoplasia maligna será encaminhado para um diagnóstico confirmatório, através do exame histopatológico, que é obtido por meio de biópsia, após o encaminhamento do paciente a colposcopia. O exame histopatológico, quando realizado, pode apresentar diagnóstico de lesões não observadas na colposcopia, ou algumas das vezes ser diferente do diagnóstico citopatológico (FBSGO, 2002).

Também existem outros tipos de diagnósticos, que utilizam biologia molecular, hibridização *in situ* e captura híbrida, eles permitem a detecção do DNA vírico, além de possui elevada especificidade e sensibilidade.

A captura híbrida é um dos exames mais modernos para fazer o diagnóstico do HPV, a técnica é embasa na detecção pela quimioluminescência. O sistema emprega sondas de RNA altamente específicas, e consegue detectar qualitativamente e quantitativamente, os 14 tipos mais comuns de HPV ano genital (KOSS; GOMPEL, 2006). Já a hibridização *in situ* é uma técnica muito utilizada, juntamente com a histologia, ela permite detectar a presença do HPV em cortes histológicos ou esfregaços celulares. O método permite associar a presença de DNA ou mRNA do HPV

com as alterações morfológicas causadas pelos vírus, ou mesmo relacionar a presença de genes e seus transcritos com os processos patológicos (VENEZUELA; ALMEIDA; ANTONIO; LIÓRIO; ACQUAFREDA; CAZAL; FERRAZ; NUNES, 2006).

Os testes moleculares conseguem detectar de forma eficaz o tipo de HPV, mais não conseguem detectar a lesão causada por ele, pois essa é considerada de extrema importância, já que a presença do vírus sem alterações citológicas, não motivo de preocupação, por não existe tratamento para o vírus e sim para lesão provocada por ele. Além disso, existe o alto custo, não sendo viável em países em desenvolvimento (FBSGO, 2002).

8. LESÕES PRÉ-CANCEROSAS

8.1 CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES PRÉ-CANCEROSAS

O câncer do colo do útero é, em geral, de evolução lenta, durando em média de 10 a 20 anos até o estágio final (MS; SNAS; INCA, 2002). Estágios que é definido por lesões intra-epiteliais, se detectáveis, têm grande chance de cura. A descoberta se faz por meios de exames citopatológico, que deve ser feito periodicamente pelas mulheres (INCA, 2010).

No início dos programas de detecção do câncer do colo do útero, todas as lesões eram submetidas a biópsia e classificadas como carcinoma *in situ* e tratada por histerectomia. Com o passar dos anos, descobriu que nem todas as lesões pré-cancerosas evoluem para um câncer invasivo. A partir dessa descoberta surgiram novos esquemas de classificação e opções terapêuticas (MACHADO, 2007).

Em 1943, Papanicolaou criou um sistema de “classe”, que pode-se descrever os achados dos esfregaços. Ela se caracterizava do grau de convicção a respeito da presença de células malignas no esfregaço. Sua classificação divide-se em: Classe I, ausência de células atípicas ou anormais; Classe II, células atípicas, porém sem evidencia de malignidade; Classe III, suspeita de malignidade, porém não conclusiva; Classe IV, fortemente sugestiva de malignidade; Classe V, conclusiva de malignidade. A classificação Papanicolaou, com tempo decaiu, devido as correlações de sua classe com a citologia não ser conclusiva e por não estabelecer correlação com a histologia (MACHADO, 2007). Apesar de tudo, a classificação Papanicolaou, foi de grande importância, pois foi a precursora de várias outras classificações que vinham a surgir (KOSS; GOMPEL, 2006).

Já em 1953 James Reagan, introduziu o termo “displasia”, ele correlacionou as alterações histológicas e citológicas. A displasia referia-se a uma lesão constituída por células atípicas situadas no epitélio e que conserva certo grau de estratificação para a superfície. Essa displasia foi dividida em três graus: displasia leve, displasia moderada e displasia grave. Reagan também introduziu o termo carcinoma *in situ*, que corresponderia a um antecessor verdadeiro do câncer invasivo. Infelizmente, Reagan não conseguiu

estabelecer de forma confiável a relação citologia e histologia, devido as grandes variações e subjetividade dos resultados entre ambas (KOSS; GOMPEL, 2006).

Richart em 1967 propôs que todas as lesões precursoras, independente do seu grau de diferenciação, poderiam evoluir para câncer invasivo (KOSS; GOMPEL, 2006). Assim surgiu o termo Neoplasia Intra-epitelial Cervical, abreviada na forma de NIC. As lesões foram subdividas em três grupos: NIC I, que correspondia uma displasia leve; NIC II, displasia moderada e NIC III, esta ultima conferiu que alterações como carcinoma *in situ* e uma displasia grave, não reproduziam, na pratica diária nenhum grau de consistência. Richart argumentava que todas as lesões, independente do seu grau, deveriam ser examinadas, através da colposcopia e histologia, para que fosse possível definir sua natureza e um melhor tratamento (MACHADO, 2007).

Em 1988, um grupo de especialista, se reuniu na cidade de Bethesda, nos Estados Unidos da América, para introduzir uma melhor correlação entre citologia, colposcopia e histologia (JUNIOR, 2003). Esta reunião teve alguns enfoques principais: melhora a comunicação entre citopatologista, patologista cirúrgico e ginecologista, oferecendo um sistema unificado de classificação, simplificando para Lesões Intra-epitelial Escamosa (SIL) e subdividindo em lesões de baixo (LSIL) e alto grau (HSIL). As alterações induzidas pelo o HPV foram incluídas com lesões precursoras do câncer e foram classificadas como LSIL. Ouve também a criação de nomenclaturas denominadas Células Escamosas Atípicas de Significado Intermediário (ASCUS) e Células Glandulares Atípicas de significado Indeterminado (ASGUS), essa terminologia era empregada na classificação de esfregaços, com sinais de alteração confinados a poucas células e, portanto, insuficiente para uma conclusão diagnóstica. Em 2001, ouve uma atualização, no sistema Bethesda. Hoje esse sistema é o mais empregado em laboratórios em todo o mundo, por mostra confiabilidade e uma melhor caracterização entre laudos citológicos, histológico e ginecológico (SOLOMON; NAYAR, 2005). Na tabela 1, mostramos um comparativo entra as classificações Papanicolaou, Regan, Richart e Bethesda. Nela estão exibidas as termologias utilizadas em cada categoria e a correlação existente entre elas.

Tabela 1. Classificação das lesões pré-cancerosas do colo uterino.

Papanicolaou	Reagan	Richart	Bethesda
Classe III	Displasia Leve	HPV	LSIL
		NIC I	
	Displasia Moderada	NIC II	HSIL
Displasia Grave	NIC III		
Classe IV	Carcinoma "in situ"		
Classe V	Carcinoma Invasor	Carcinoma Invasor	Carcinoma Invasor

Fonte: (SOLOMON; NAYAR, 2005).

8.2 ASPECTOS DAS LESÕES PRÉ-CANCEROSAS

O epitélio escamoso é revestido por varias camadas de células, arranjadas de forma bastante ordenada. Nas lesões intra-epiteliais, essa camada encontra-se em desordem (BOSCH; YOU-LIN; CASTELLSAGUÉ, 2006). Essa desordem é classifica de acordo com o grau de alterações que o tecido demonstra (MS; SNAS; INCA, 2002). No caso de uma Neoplasia Intra-epitelial Cervical de Grau I (NIC I) / Lesões Intra-epiteliais Escamosa de Baixo Grau (LSIL), ocorre quando a um aumento da celularidade e perda da polaridade das células do terço basal do epitélio escamoso. Cerca de 57% dessa lesão ocorre regressão, 32% persiste e 11 % progride, para uma lesão de grau elevado (THOMAS; WEIGHT, 2006). Muita das vezes LIE-BG estão

relacionada com HPV de menor potencial oncogênico, causando pequenas lesões, verrugas e condilomas (FBSGO, 2002).

Na Neoplasia Intra-epitelial Cervical de Grau II e III (NIC I e NICIII) / Lesões Intra-epiteliais Escamosa de Alto Grau (HSIL), ocorre um aumento na severidade da lesão, causando uma substituição do epitélio escamoso normal por células imaturas atípicas, entre dois terço em diante a partir da base (KOSS; GOMPEL; 2006). O grau de persistência da lesão já se encontra mais elevado, e existe mais chance de progressão ate o câncer uterino, a tabela 2 apresenta os valores percentuais de progressão, persistência e regressão das NICs com maior detalhe (BOSCH; YOU-LIN; CASTELLSAGUÉ, 2006).

Tabela 2: Resumo da história natural das Lesões

	Regressão	Persistência	Progressão para Invasão
NIC I	57%	32%	1%
NIC II	43%	35%	5%
NIC III	32%	56%	>12%

Fonte: (THOMAS; WEIGHT, 2006).

Ambas as lesões, de baixo e alto grau as alterações histológicas estão limitadas a superfície epitelial e o tratamento cirúrgico é curativo em 100% das lesões (NETO, 1991). Quando essas alterações epiteliais progridem, em um estagio em que as células cancerosas do epitélio se tornam predominante e tais células invadem o tecido conjuntivo do colo do útero, temos o carcinoma invasor. O carcinoma invasor é o grau, mais severo da lesão, e o risco de óbito se torna elevado, podendo apresenta sintomas como hemorragia intermenstrual, hemorragia pós-coito, fluxos menstruais mais intensos, corrimento seroso purulento excessivo, corrimento de odor fétido, cistite recorrente, urgência miccional e aumento da freqüência urinária, dor nas costas e dor abdominal (NOUR, 2009). É importante salientar que para chega ao câncer invasor, não é obrigatoriamente, passar por todas essas etapas (MS, 2006). O carcinoma invasivo, quando presente, tem como principal via de disseminação os linfonodos paracervicais, obturadores, ilíacos, inguinais e paraórticos, podendo também invadir órgão como bexiga, vagina e reto (MS; SNAS; INCA, 2002).

Resumindo as lesões intra-epiteliais de baixo grau, têm uma alta probabilidade de regredir espontaneamente, podendo permanecer estáveis durante muito tempo, e uma pequena parte podendo progredir para câncer cervical. Já entre as lesões de alto grau tem uma maior probabilidade de progredir, para uma neoplasia invasiva, são nessas lesões que deve ser mais bem observada e tratada de forma imediata (MS; SNAS; INCA, 2002)

O câncer de colo uterino de progressão lenta e sem sintomatologia, devido a isso, o grupo de maior incidência, se encontram na faixa etária de 45 a 60 anos, apenas uma pequena porcentagem, naquelas com menos de 35 anos (CRUZ; LOUREIRO, 2008). No Brasil, a grande maioria dos exames, realizados para diagnóstico do câncer do colo uterino é em mulheres com menos de 35 anos, uma vez que o sistema de saúde não esta abrangindo as mulheres da faixa etária de maior risco. Isso reflete em um aumento, da mortalidade, uma vez que a faixa etária de maior risco se encontra acima dos 45 anos (MS, 2006). A tabela 3 demonstra as faixas etárias de maior incidência de lesões de baixo e alto grau ate o carcinoma invasor, observe que com o passar da idade o grau de severidade da doença vai aumentando.

Tabela 3: Idade media da incidência das lesões.

30 anos	35-40 anos	55 a 60 anos
LSIL	HSIL	CA INVASOR

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do Ministério da saúde.

Já no adenocarcinoma *in situ* ou invasivo, as alterações celulares são semelhantes ao carcinoma escamoso, a diferença é que o epitélio acometido, cilíndrico simples, por existir uma única camada de células, quando aparente tem pior prognóstico em relação ao carcinoma epidermoide (GONÇALVES; ANSCHAU; MARC; MEURER, 2007). Porém a grande maioria das neoplasias do colo uterino, cerca de 90% a 95% se origina no tecido escamoso e 2% a 8% são adenocarcinomas (WHO, 2010).

9 TRATAMENTO

O tratamento das lesões que precedi o câncer do colo do útero varia em cada caso. Resume-se em remover o tecido, onde se encontra malignidade. Dependendo do resultado do exame citopatológico, diferentes condutas são plausíveis, desde um simples acompanhamento cuidadoso, a diversas técnicas, incluindo a crioterapia e a biopsia com laser, soluções químicas, histerectomia radioterapia e também, a quimioterapia (FBSGO, 2002).

O tratamento das lesões pré-invasivas pode ser realizado através por meios químicos ou físicos, ambos se caracterizam pela retirada total da lesão, alguns exemplos de meio químicos e físicos são: podofilina a 25%, fluoro-uracil e ácido tricloroacético são os meios químicos mais conhecidos atualmente, entre os meios físicos destacam-se, a crioterapia, eletrocauterização e laser de dióxido de carbono. A conduta para escolha do tratamento depende da localização da lesão, tipo NIC, gravidez e a clínica da paciente (MS; SNAS; INCA, 2002).

Quando presente um quadro de carcinoma invasor, é necessário um planejamento do tratamento, avaliação do prognóstico e do estágio clínico da neoplasia. O tratamento é baseado no estadiamento que se encontra a doença, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) desenvolveu um sistema de classificação clínica, onde é baseada no tamanho do tumor e na extensão da doença na pelve, e é apresentado no quadro 1 (NOVAES, 2009). O grau de desenvolvimento é avaliado clinicamente e por exames físicos, ginecológico e métodos de imagem, para categorizar os estádios da doença de I a IV (MARANA; REIS; ANDRADE; POLI; TIEZZI; ZOLA, 2005). O estágio I corresponde o grau mais leve, e o tumor ainda está localizado no colo uterino, enquanto o estágio IV é mais avançado, onde a neoplasia disseminou para órgãos distantes por metástase. No quadro abaixo mostra todos os possíveis estádios da doença, é através dele que indicará o melhor tratamento (INCOLO, 2010).

Quadro 1: Tratamento do Câncer do Colo Uterino. Classificação desenvolvida pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstétrica.

Estádio I	
O estágio I refere-se ao carcinoma estritamente limitado ao colo uterino; este estágio de ser desconsiderado se há extensão ao corpo uterino. O diagnóstico dos estádios IA1 e IA2 deve ser baseado no exame microscópico do tecido excisado, de preferência um cone que inclua toda a lesão.	
Estádio IA:	Neoplasia invasiva identificada somente microscopicamente. Há uma invasão medida do estroma com uma profundidade máxima de 5 mm e um diâmetro de até 7 mm.
Estádio IA1:	Invasão medida do estroma de até 3 mm de profundidade e 7 mm de diâmetro.
Estádio IA2:	Invasão medida do estroma maior que 3 mm mas de até 5 mm de profundidade e até 7 mm de diâmetro.
Estádio IB:	Lesões clínicas limitadas ao colo uterino ou lesões pré-clínicas maiores que no estágio IA. Todas as lesões macroscópicas, mesmo com invasão superficial, são consideradas neoplasias no estágio IIB.
Estádio IB1:	Lesões clínicas de até 4 cm.
Estádio IB2:	Lesões clínicas maiores de 4 cm.
Estádio II	
O estágio II refere-se ao carcinoma que se estende mais além do colo uterino, mas não invade a parede pélvica. O carcinoma atinge a vagina, mas até o terço inferior.	
Estádio IIA:	Não há comprometimento evidente do paramétrio. A invasão dá-se até os dois terços superiores da vagina.
Estádio IIB:	Comprometimento evidente do paramétrio, mas não a parede pélvica lateral
Estádio III	
O estágio III refere-se ao carcinoma que invadiu a parede pélvica lateral. Ao toque retal, não há espaço sem neoplasia entre o tumor e a parede pélvica lateral. O tumor ocupa o terço inferior da vagina. Todos os casos com hidronefrose ou rim não-funcionante são considerados neoplasias no estágio III.	
Estádio IIIA:	Não há extensão a parede pélvica lateral, mas há invasão do terço inferior da vagina.

Quadro 1: Tratamento do Câncer do Colo Uterino. Classificação desenvolvida pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstétrica. “cont.”

Estádio IIIB:	Extensão a parede pélvica lateral, hidronefrose ou rim não-funcionante.
Estádio IV	
O estágio IV refere-se ao carcinoma que se estendeu mais além da pelve verdadeira ou invadiu clinicamente a mucosa da bexiga e/ou o reto.	
Estádio IVA:	Disseminação do tumor para órgãos pélvicos adjacentes.
Estádio IVB	Disseminação para órgãos a distância.
É impossível avaliar clinicamente se uma neoplasia do colo uterino invadiu o corpo do útero. Assim, a determinação da extensão ao corpo deve ser desconsiderada.	

Fonte: International Agency for Research on Cancer.

Sabendo-se o estágio que se encontra a neoplasia o médico indicara o melhor tratamento. Em mulheres que se enquadra no estágio IA, o tratamento indicado pode ser por conização e histerectomia total ou ampliada; No estágio IB pode ser combinado com radioterapia e a cirurgia; As pacientes em estágio IIA e IIB podem ser tratadas através de radioterapia intracavitária e radioterapia externa, ou combinação de ambas, mais histerectomia radical; já em alguns casos de estágio IIB, quando o carcinoma está (< 2 cm), fazem traquelectomia radical combinada com linfadenectomia laparoscópica para preservar a função reprodutiva; já em estágio III e IV pode ser tratados com radioterapia externa, radioterapia intracavitária mais quimioterapia (WHO, 2010).

O diagnóstico antecipado e o estágio inicial é o fator preventivo mais importante da sobrevivência em longo prazo. As taxas decrescem com o aumento da idade, estado nutricional, pacientes anêmicos e HIV positivo (WHO, 2010).

10. VACINA

Atualmente, pesquisadores encontraram vacinas contra o HPV, as vacinas são formadas por um sistema heterogêneo que envolve os vírus 6, 11, 16, 18 e a levedura *Saccharomyces cerevisiae*, essa constituição se dá por partículas semelhantes aos vírus, produzidas pela técnica do DNA recombinante. Assim o produto final é formado por uma cápsula protéica parecida ao do HPV, mas desprovida do DNA viral, por isso incapaz de provocar infecção e melhora a resposta do sistema imunológico (ROMÃO; JORDÃO; JORGE, 2009). Atualmente no mercado existem dois tipos de vacinas a quadrivalente (Merck) contra o HPV 6, 11, 16 e 18, e bivalente (GSK) contra HPV 16 e 18 (LINHARES; VILLA 2006). A vacina quadrivalente foi aprovada no Brasil, embora o SUS ainda não aderiu ao seu programa de prevenção (NETO, 2008).

O objetivo da vacina é combater os tipos de vírus mais presentes em condilomas e lesões de alto grau. Ela oferece 99% de chance de proteção contra os tipos virais do HPV 6 e 11 e tem 100% de eficácia contra os tipos virais de HPV 16 e 18, os principais responsáveis pelo câncer do colo do útero. A vacina oferece uma ampla proteção, uma mulher vacinada chega a produzir 100 vezes mais anticorpos, do que as que produzem naturalmente pelo organismo quando infectado pelo HPV. Acredita-se daqui a 10 a 20 anos com a implantação das vacinas 70% dos cânceres cervicais e 90% dos condilomas sejam evitados (NADAL; MANZIONE, 2006). A vacina não serve para tratar uma infecção já presente e sim preventiva e deve ser de preferência administrada antes do início da vida sexual. O grande problema ainda não confere proteção contra todos os genótipos com potencial oncogénico, seu alto custo, não sendo viável em países em desenvolvimento, a necessidade de saber se homens deveriam ser vacinados, a durabilidade da resposta imune e acesso (NADAL; MANZIONE, 2006).

11. CONCLUSÃO

Concluindo, o câncer uterino apesar de ser uma lesão de fácil prognóstico, através de exame simples como: colposcopia, citologia oncótica e histologia, a mortalidade em países, subdesenvolvidos esta cada vez maior. Este câncer é um grande problema de saúde publica no Brasil, ele afeta principalmente pessoas de baixa classe econômica, muita das vezes é a falta de informação, que leva o desenvolvimento dessa neoplasia. Cabe o governo juntamente com profissionais de saúde realizar campanhas para orientar a população feminina quanto a importância da realização periódica deste exame para diagnostico precoce da doença, pois isto possibilita o tratamento em fase inicial e, conseqüentemente, diminuição da morbidade e mortalidade por este tipo de câncer.

O câncer do colo uterino é prescindido de varias etapas, se forem diagnosticada precocemente, a grande chance de cura, caso contrario evoluirá para o carcinoma invasor, onde as chances de óbitos se encontram elevada, por existe lesões anteriores tratáveis, constitui um tema de grande importância para as políticas publicas de saúde feminina. Esta dinâmica evolutiva das lesões precursoras tem implicações no planejamento do rastreamento e das ações diagnostico e terapêuticas.

Outra particularidade muito importante é a relação HPV e câncer cervical sabe-se que o este tipo de vírus esta presente em quase 100% dos cânceres. Por não existir tratamento para esse tipo de vírus e sim a retirada da lesão que ele ocasiona no epitélio, a melhor maneira de evitá-lo é através da utilização de preservativos, uma vez que sua principal via de infecção é através do contato sexual.

Na grande maioria das vezes as lesões induzidas pelo HPV se manifestam em um estágio avançado, o que traduz a importância de um diagnóstico precoce para garantir um prognóstico mais favorável. Outros fatores que devem ser relatados aos pacientes, com intuito de uma melhor prevenção, é respeito aos indutores do vírus, que são imunodepressão, o uso prolongado de anticoncepcional, tabaco e vários parceiros sexuais, esses são os principais fatores que se relaciona com o vírus de forma a potencializar a sua ação, facilitar o processo de desenvolvimento e carcinogênese. É

importante a elaboração de cartilhas e campanha, sobre o HPV, é através do conhecimento de um diagnóstico precoce e de seus fatores de risco, que a incidência por esse tipo de câncer será radicada.

Entretanto, apesar dos esforços para melhorar a eficiência dos programas de prevenção e tentar diminuir a morbimortalidade por esse tipo de câncer, aumentando o número de mulheres examinadas com qualidade e menor custo possível, as medidas que vêm sendo adotadas não conduzem aos resultados esperados.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDRIGHI J. M.; ALDRIGHI A. P. S.; PETTA C. A. **Contracepção Hormonal Oral, HPV e Risco de Câncer Cérvico-Uterino**. Rev Assoc Med Bras, 2002.

AMORIN V. M. S. L.; BARROS M. B. A.; CÉSAR C. L. G.; CARANDINA L.; GALDBAUM M.; **Fatores Associados a Não Realização do Exame de Papanicolaou: Um Estudo de Base Populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. v.22, n.11, p. 2329-2338, 2006.

BELON A.P. **Mortalidade por Câncer de Colo de Útero da População idosa e Qualidade dos Registros: Direções Regionais de Saúde do Estado de São Paulo no Ano de 2000**. Trabalho apresentado no XV Encontro Nacional de Estudo Populacional (ABEP), 2006.

BOSCH F. X.; YOU-LIN Q.; CASTELLSAGUÉ X. **The Epidemiology of Human Papillomavirus Infection and its Association With Cervical Cancer**. International Journal of Gynecology and Obstetrics, cap. 94, p. S8-S2, 2006.

CAETANO R.; VIANNA C. M. M.; THULLER L. C. S.; GIRIANELLI V. R. **Custo-Efetividade no Diagnóstico Precoce do Câncer de Colo Uterino no Brasil**. Rev. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v.16, n.1, p.99-118, 2006.

CAMPOS L. M. F. R.; DIAS F. L.; MURTA E. F. C. **Análise Citogenética em Células Esfoliativas Cervicais. Uberaba –MG**. 2006.

CRUZ L. M. B.; LOUREIRO R. P. **A Comunicação na Abordagem Preventiva do Câncer do Colo do Útero: Importância das Influências Histórico-Culturais e da Sexualidade Feminina na Adesão as Campanhas**. rev. Saúde Soc. São Paulo, v. 17, n. 2, p. 120-131, 2008.

DUTILH H. M. N.; BRAGA P. E.; SCHOUT D. **Fatores Associados a Realização de Exames Preventivos para Câncer nas Mulheres Brasileiras, PNAD 2003**. Ciência e Saúde Coletiva. v. 11, n. 11, p.1023-1035, 2006.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCA (FBSGO). **Papilomavírus Humano (HPV) Diagnóstico e Tratamento.** 2002.

FRIGATO S.; HOGA L. A. K. **Assistência a Mulher com Câncer de Colo Uterino: O Papel da Enfermagem.** Revista Brasileira de Cancerologia. v. 48, n. 4, p. 209-214, 2003.

GÉRVAS J.; NETO J. E. **A Vacina Contra o Papilomavírus Humano.** Rev Bras Epidemiol. V.11, n.3, p. 505-25, 2006.

GONÇALVES M. A.; ANSCHAU F.; MARC C.; MEURER L. **Adenocarcinoma Viloglandular de Cérvix Uterina.** Rev Bras Ginecol Obstet. v. 29, n.11, p. 9-575, 2007.

GUANILO M. C. TU.; MOURA R. F.; CENCEIÇÃO C. A.; NICHATA L. YI. **Papilomavírus Humano e Neoplasia Cervical: A Produção Científica dos Países da América Latina e Caribe nos Últimos 11 Anos.** DST-J bras Doenças Sex Transm. v.18, n.1, p.58-61, 2006.

GUARISI R.; HARDY E.; DERCHAIN S. F. M.; FONSECHI-CARVASAN A.; BORGES J. B. R. **Rastreamento; Diagnóstico e Tratamento das Lesões Precursoras e do Câncer Invasor de Colo Uterino no Município de Franco da Rocha, SP.** Revista Brasileira de Cancerologia. v.50, n.1, p.7-15, 2004.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Disponível em: <<http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=3>>.

Introdução à Neoplasia Invasiva do colo Uterino. Acesso em: 18 jan. 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=326>. Acesso em: 23 abril 2010.

INSTITUTO DE PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO (INCOLO). Disponível em: <http://www.incolo.com.br/index.php?option=com_content&task=blogsection&id=6&Itemid=2>. Acesso em: 07 setembro 2010.

JUNIOR J. E. **Noções Básicas de Citologia Ginecológica**. Edt.santos. Ed. 1, 2003.

JUNIOR J. E.; GIRALDO P. C.; CAVALCANTE D. I. M.; GONÇALVES A. K.; ELEUTÉRIO R. M. N. **Associação entre Carga Viral de Alto Risco, Expressão de p16 e Lesões Intra-Epiteliais Escamosas do Colo uterino**. rev. Assoc Med Bras. v.53, n.6, p. 350-5, 2007.

KOSS L. G.; GOMPEL C. **Introdução a Citopatologia Ginecológica com Correlações Histológicas e Clínicas**. Editora: ROCA. ed: 1ª, 2006.

LIMA C.A.; PALMEIRA J.A.V.; CIPOLOTTI R. **Fatores Associado ao Câncer do colo uterino em Propriá, Sergipe, Brasil**. Caderno de saúde publica. Out, 2006.

LINHARES C. A.; VILLA L. L. **Vacinas Contra Rotavírus e Papilomavírus Humano (HPV)**. Jornal de pediatria. v.82, n.3, 2006.

MACHADO J. P. **Estudo Sobre Variações no Método de Citologia em Meio Líquido para Exame de Papanicolaou**. Dissertação. 2007.

MARANA H. R. C.; REIS F. J. C.; ANDRADE J. M.; POLI O. B.; TIEZZI D. G.; ZOLA F. E. **Estadiamento Cirúrgico do Câncer do Colo de Útero Localmente Avançado**. rev.Bras Ginecol Obstet. v.27, n.12, p.9-744, 2005.

MARTIS 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**. Rev Bras Ginecol Obstet. v.27, n.8, p.485-92, 2005.

MELLO V. N. W.; VILLA L.; BRITO A.; MACÊDO R.; BISI F.; MOTA R.; SASSAMOTO K.; MONTEIRO T.; LINHARES A. **Papilomavírus Humano Associado a Lesões de Cérvix Uterina**. rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v.32, n.3, p.235-240, 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS); SECRETARIA NACIONAL DE ASSISTÊNCIA A SAÚDE (SNAS); INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Falando Sobre Câncer do Colo do Útero**. 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Controle dos Cânceres do Colo do Útero e de Mama**. n.13, 2006.

NADAL R. S.; MANZIONE C. **Vacinas Contra o Papiloma Vírus Humano**. Rev. Bras Coloprct. v.26, n.3, p.337-340, 2006.

NADAL R. S.; MANZIONE C. **Vacinas Contra o Papiloma Vírus Humano. O Que é Preciso Saber?**. Rev bras Coloproct. v.30, n.2, 2010.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM). **Evaluation of Cervical Cytology**. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hserta&part=A6784>>. Acesso em: 23 abril 2010.

NETO A. A.; **Aspectos epidemiológicos do câncer cervical**. rev. Saúde públ. v.25, n.4, p.326-33, 1991.

NETO J. E. **A Vacina Contra o Papilomavírus Humano**. Rev Bras Epidemiol. v.11, n.3, p. 505-25, 2008.

NICOLAU S. M. **Existe câncer do colo uterino sem HPV?**. rev. Assoc Med Bras. v.49, n.3, p.255-43, 2003.

NOUR N. M. **Câncer Cervical: A Morte Evitáveis**. rev. Obstet Gynecol.v.2, n.4,. p.240-244, 2009.

NOVAES P. E. R. S. **Câncer de Colo Uterino: Epidemiologia, Etiopatogenia, Diagnóstico e Estadiamento Clínico**. 2009.

PASSOS M. R. L.; LUPI O.; ALMEIDA G.; CAVALCANTI S. M. B; JÚNIOR J. C. C.; GIRALDO P. C. **Imiquimode na prática clínica do condiloma acuminado ao carcinoma basocelular.** Revista: ixiu. 2006.

PINTO A. P.; TULIO S.; CRUZ R. O. **Co-fator do HPV na Oncogênese Cervical.** Rev Assoc Med Brás. 2002.

RAMA C. H.; ROTELI-MARTINS C.M.; DECHAIN S.F. M.; LOGATTO-FILHO A.; GONTIJO R. C.; SARIAN L. O. Z.; SYRJANEN K.; ALDRIGHI J. M. **Prevalência do HPV em Mulheres Rastreadas para o Câncer Cervical.** rev. Saúde publica. 2008.

RAMA C. H.; ROTELI-MARTINS C.M.; DERCHAIN S. F. M.; OLIVEIRA E. Z.; ALDRIGHI J. M.; NETO C. M. **Deteção Sorológica de Anti-HPV 16 e 18 e sua Associação com os Achados do Papanicolaou em Adolescentes e Mulheres Jovens.** rev. Assoc Med Bras. v.53, n.1, p.7-43, 2006.

ROMÃO J.; JORDÃO C.; JORDÃO C. JORGE R. **Vacinação Contra o Cancro do Colo do Útero.** 2009.

SOLOMON D.; NAYAR R. **Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal.** Edit. Reuinter. Ed. 2º, 2005.

SOUSA L. B.; PINHEIRO A. K. B.; BARROSO M. G. T. **Ser Mulher Portadora do HPV: uma Abordagem Cultural;** Rev Esc Enferm USP. 2008.

THOMAS C.; WEIGHT JR. **Pathology of HPV Infection at the Cytologic and Histologic Levels: Basis for a 2-tiered Morphologic Classification System.** International Journal of Gynecology and Obstetrics. cap.94, p.S22-S31, 2006.

VENEZUELA M. G. S.; ALMEIDA F. C. S.; ANTONIO L. F. M.; LIÓRIO T. N.; ACQUAFREDA T.; CAZAL C.; FERRAZ A.; NUNES F. D. **Hibridização *in situ* com Sonda Não-Radiotiva para mRNA: Princípios e Aplicações em Patologia.** J Bras Patol Med Lab. v.42, n.3, p.207-213, 2006.

VERONESI. R. **Tratado de Infectologia**. Edição: 3ª; v.1, Editora: Atheneu, 2005.

VILLA L. L. **Biology of Genital Human Papillomaviruses**. International Journal of Gynecology and Obstetrics. cap.94, p.S3-S7, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Human Papillomavirus and Related Cancers. Summary Report Update**. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Acessado em: <http://www.who.int/wer>. **Weekly epidemiological Record Relevé épidémiologique hebdomadaire**. n.15, p.117-132, 2009.

ZEFERINO L. C.; BEDONE A. J.; FAÚNDES A.; OYAKAWA N. **Duração da Neoplasia Intra-Epitelial e do Carcinoma Invasor do Colo Uterino: Estudo Epidemiológico**. RBGO. v.20, n.10, p.565-569, 1998.