

**UNIVERSIDADE PAULISTA
CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL**

CAMILLA GODOY DE SIQUEIRA SANTOS

**O DIAGNÓSTICO DO CÂNCER
CÉRVICO VAGINAL**

RECIFE
2011

CAMILLA GODOY DE SIQUEIRA SANTOS

**O DIAGNÓSTICO DO CÂNCER
CÉRVICO VAGINAL**

Monografia apresentada à Universidade Paulista e Centro de Consultoria Educacional, com exigência do Curso de Pós-graduação “Lato Sensu” em Citologia Clínica.

Orientador: M Sc. Gustavo Santiago Dimech

RECIFE
2011

CAMILLA GODOY DE SIQUEIRA SANTOS

**O DIAGNÓSTICO DO CÂNCER
CÉRVICO VAGINAL**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Citologia Clínica.

Recife, 26 de Janeiro de 2011.

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido Antônio Filho pelo companheirismo e incentivo.

A minha Família por acreditar em minha capacidade profissional.

Aos amigos da turma de pós graduação em Citologia clínica do CCE cursos 2010.

A minha amiga Valesca que me mostrou que é possível ter amizades verdadeiras e que sempre me encorajou nos momentos difíceis.

A Diretoria e aos Professores do CCE cursos.

Ao Professor Gustavo Dimech pela orientação e disponibilidade, me ajudando a tornar possível essa monografia.

As secretárias Claudia e Itaguaci, pelo carinho e atenção.

“Olhar para trás após uma longa caminhada pode fazer perder a noção da distância que percorremos, mas se nos detivermos em nossa imagem, quando a iniciamos e ao término, certamente nos lembraremos o quanto nos custou chegar até o ponto final, e hoje temos a impressão de que tudo começou ontem. Não somos os mesmos, mas sabemos mais uns dos outros. E é por esse motivo que dizer adeus se torna complicado! Digamos então que nada se perderá. Pelo menos dentro da gente...”

João Guimarães Rosa

RESUMO

O câncer do colo uterino apresenta uma alta incidência nas regiões pobres em desenvolvimento. Relaciona-se a fatores ligados ao estilo de vida que levam a infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) . O objetivo deste estudo é verificar a importância do diagnóstico precoce na prevenção do câncer cérvico vaginal, avaliando os melhores métodos de diagnóstico e explicando a necessidade de se aumentarem a cobertura de realização do exame de Papanicolau. Para o desenvolvimento da pesquisa, realizou-se um estudo da revisão bibliográfica a partir de sites de busca, onde verificou-se que , apesar de existirem programas de prevenção do câncer do colo do útero esta neoplasia hoje é considerada a segunda causa de morte na população feminina , devendo ainda existir novas estratégias para obter a cura .

Palavras-chave : Diagnóstico; câncer; Papilomavirus humano; Papanicolau.

ABSTRACT

Cervical cancer is highly incident in poor regions of developing countries. It is related to lifestyle factors that lead to human *papilomavirus* (HPV). The aim of the study is to verify the importance precocious in the prevention of the vaginal cervical cancer evaluating the best methods of diagnosis and explaining the necessity of if increasing the covering of accomplishment of the Papanicolau smear. For the development of the research a study of the bibliographical revision was become fulfilled where it was verified that, although programs of prevention of the cancer of the uterine cervix to exist this neoplasia today is considered the second cause of death in the feminine population having still to exist new strategies to get the cure.

Keywords: diagnosis; neoplasms, human *papilomavirus* (HPV); Papanicolau.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| INTRODUÇÃO | 09 |
| 1 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO | 11 |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIA..... | 11 |
| 1.2 FATORES DESENCADEANTES..... | 12 |
| 1.2.1 Papilomavirus humano (HPV) | 13 |
| 1.3 PREVENÇÃO..... | 18 |
| 1.4 VACINAS..... | 19 |
| 1.5 DIAGNÓSTICO..... | 21 |
| 1.5.1 Exame de Papanicolau | 22 |
| 1.5.2 Colposcopia | 25 |
| 1.5.3 Captura Híbrida e PCR | 28 |
| 1.6 TRATAMENTO..... | 31 |
| | |
| CONCLUSÕES..... | 33 |
| REFERÊNCIAS..... | 34 |

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero figura como a segunda neoplasia maligna mais comum entre as mulheres. No Brasil, é a quarta causa de morte por câncer na população feminina, sendo o tipo mais comum em algumas áreas menos desenvolvidas do país. Para minimizar essa alta taxa de mortalidade, é necessário garantir a organização, a integralidade e a qualidade do programa de rastreamento, bem como o seguimento das pacientes.

A infecção persistente por tipos oncogênicos do HPV tem sido descrita como principal fator causal para o desenvolvimento do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras. Nos dias de hoje são conhecidos mais de 100 tipos diferentes do papilomavírus humano (HPV), sendo que aproximadamente 30 possuem tropismo pelo epitélio escamoso do trato genital inferior. Os tipos virais 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108 são considerados de baixo risco para o desenvolvimento de câncer cervical, sendo relacionados com lesões benignas (verrugas planas ou elevadas e neoplasia intraepitelial cervical [NIC]). Os tipos de médio e alto riscos incluem: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82, e são relacionados a lesões de alto grau (NICs II e III) e câncer. Entre estes, os tipos 16 e 18 parecem possuir um potencial carcinogênico maior em relação aos demais vírus.

Esse tipo de câncer é, na maioria dos casos, associado a fatores extrínsecos, relacionados ao ambiente e aos hábitos de vida como promiscuidade, grande número de filhos, início precoce de atividade sexual e infecções ginecológicas repetidas. A curva da prevalência está relacionada, na maioria das regiões, com a idade. A baixa prevalência em mulheres mais velhas comparada com as jovens é independente dos hábitos sexuais. Vários outros co-fatores também têm sido associados com o desenvolvimento do câncer cervical como uso de contraceptivos orais, tabagismo, imunossupressão, particularmente relatado em paciente com HIV, infecções com outras doenças sexualmente transmissíveis e deficiências nutricionais; porém, seus verdadeiros papéis no desenvolvimento do câncer permanecem obscuros.

Sua prevenção é possível pois sua evolução em geral ocorre de forma lenta, com fases pré-clínicas detectáveis, exibindo expressivo potencial de cura dentre todos os tipos de câncer.

O prognóstico no câncer de colo uterino depende muito da extensão da doença no momento do diagnóstico, estando sua mortalidade fortemente associada ao

diagnóstico tardio em fases avançadas. Segundo registros hospitalares brasileiros de câncer, em média, a metade das pacientes tem diagnóstico inicial em estágio III ou IV.

Ações de prevenção e detecção precoce são estratégias capazes de reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos enfermos. Contudo, apesar de estas estratégias serem utilizadas para prevenção e o controle de doenças e agravos não transmissíveis, ainda é um desafio para países em desenvolvimento a definição e implementação de estratégias efetivas.

A citologia oncótica é o principal método para o diagnóstico precoce das lesões cervicais. O exame de Papanicolau permite que seja efetuada a detecção precoce em mulheres assintomáticas contribuindo para a detecção de lesões precursoras e da doença em estágios iniciais. Ainda que seja um exame rápido, de baixo custo e efetivo para detecção precoce, sua técnica de realização é vulnerável a erros de coleta e de preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados. Seu resultado também pode ser associado com a colposcopia que é indicada como um meio de localizar e determinar lesões epiteliais; ela é supostamente, o meio de “explicar” o que foi detectado pela citologia.

Novas tecnologias têm-se juntado ao arsenal diagnóstico disponível para detecção precoce desse tipo de neoplasia, entre as quais se incluem a citologia em meio líquido e os testes para detecção do HPV por captura híbrida. Os testes para detecção do HPV têm sido propostos como estratégia complementar da citologia oncótica, pois a mesma oferece possibilidade de autocoleta sendo uma alternativa que permite aumentar a cobertura do exame em regiões de difícil acesso.

Diante disso, se faz necessário avaliar os métodos que auxiliem no diagnóstico precoce do câncer de colo do útero, verificando a importância de se existirem novas estratégias que aumentem a eficácia de exames citológicos, visando ainda a redução do número de óbitos na população feminina, através da detecção inicial das lesões, possibilitando assim a cura desta neoplasia, pois mesmo com campanhas e programas governamentais de prevenção, o câncer cérvico-uterino encontra-se ainda com mortalidade elevada.

1 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer de colo do útero apresenta-se como a segunda neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo. No Brasil, o câncer cérvico-vaginal vem apresentando crescente incidência que se contrapõe à tendência declinante observada em países desenvolvidos (CRUZ & LOUREIRO, 2008), estimam-se 20 mil casos novos de câncer de colo de útero ao ano, uma incidência estimada em 20/100 mil. Evidências epidemiológicas comprovaram que a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é causa necessária, mas não suficiente, para a ocorrência do câncer do colo do útero. Baixas coberturas do exame de rastreamento e modificações na exposição aos fatores de risco para infecção pelo HPV têm sido descritos nas análises da situação epidemiológica do câncer do colo do útero (AYRES & SILVA, 2010).

Esse tipo de câncer é, na maioria dos casos, associado a fatores extrínsecos, isto é, relacionados ao ambiente e aos hábitos de vida. Infere-se assim, a possibilidade de se empregar meios que afastem esses fatores de risco e, em consequência, diminuam a incidência do câncer cérvico-uterino (LIMA;PALMEIRA;CIPOLOTTI, 2006) .

Evidências epidemiológicas indicam que na maioria dos pacientes com câncer cervical, o carcinoma de células escamosas é o tipo histológico predominante. Isto resulta da progressão da neoplasia intra-epitelial cervical pré-invasiva para neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau. A evolução é acompanhada pelo aumento da instabilidade genética ou mutabilidade, como perdas ou ganhos de cromossomos ou fragmentos de cromossomos (CAMPOS et al, 2008).

Sabe-se, contudo, que o câncer de colo de útero se configura como um dos tipos de câncer com possibilidade de detecção precoce (AMÉRICO et al., 2010), por ser uma doença de evolução lenta. A mortalidade por este tipo de câncer pode ser evitada quando o diagnóstico e o tratamento das lesões precursoras são realizados na fase inicial. O rastreamento e acompanhamento é fundamental para evitar o surgimento de novos casos de câncer que implicam em tratamentos mais complexos e dispendiosos (UCHIMURA et al., 2009).

1.2 FATORES DESENCADEANTES

Consideram-se fatores de risco de câncer de colo do útero: multiplicidade de parceiros sexuais e a história de infecções sexualmente transmitidas entre os parceiros, multiparidade, idade precoce na primeira relação sexual (LIMA;PALMEIRA;CIPOLOTTI, 2006). Outros fatores, em estudos epidemiológicos ainda não conclusivos, sugerem que o tabagismo, idade, situação conjugal e baixa condição sócio-econômica tem sido apontados como fatores de risco importantes para o desenvolvimento desta neoplasia (ALBUQUERQUE et al, 2009).

A progressão tumoral, a partir da infecção de células normais por HPV, parece estar condicionada a fatores relacionados ao vírus (subtipo do vírus, infecção simultânea por vários tipos oncogênicos e a carga viral), a fatores relacionados ao hospedeiro (imunidade e número de partos) e a co-fatores exógenos (tabagismo, co-infecção pelo HIV ou outros agentes de transmissão sexual e uso prolongado de contraceptivos orais) (ANJOS et al., 2010).

Sabe-se que os HPVs oncogênicos são importantes na persistência e na progressão da infecção, especialmente o HPV16, seguido pelo HPV18. Alguns estudos têm demonstrado associação entre a carga viral e aumento de frequência de câncer cervical. A história natural do HPV é a cura. A integração do DNA do HPV no genoma da célula hospedeira usualmente é observada em carcinomas invasivos e em linhagens celulares de carcinoma cervical, mas as lesões benignas e pré-malignas o DNA do HPV usualmente são extracromossômicos. Nos casos que evoluem para câncer, os genomas que estão mantidos de forma episomal passam, em algum momento, a integrar o genoma da célula do hospedeiro, causando alterações morfológicas da célula, alterando seu controle do ciclo celular e levando a lesões precursoras (ROSA et al., 2009).

Permanece ainda obscuro o porquê de somente em algumas pacientes haver a integração viral, situação necessária para a transformação maligna das células epiteliais, que se tornam imortais. Outra questão que ainda precisa ser entendida é quanto tempo o vírus pode ficar no estado de latência (ROSA et al., 2009).

Estados nutricional e hormonal, traumatismos e mecanismos imunológicos seriam hipóteses plausíveis para explicar associação entre paridade e neoplasia epitelial de alto grau e câncer cervical. As trocas hormonais induzidas pela gestação poderiam estar relacionadas à persistência ou à progressão do HPV. A sororeatividade

é mais alta na mulher não-grávida, sugerindo uma redução da resposta imune-humoral contra o HPV durante a gestação. O declínio da paridade poderia explicar a redução de câncer cervical em alguns países (ROSA et al., 2009).

A contracepção hormonal (ACO) por menos de cinco anos parece não aumentar o risco. Porém, mulheres que referem uso de ACO de 5 a 9 anos tiveram 2,8 vezes maior chance de desenvolver câncer em relação às que nunca o utilizaram. Esse risco aumenta quando a exposição ao ACO é relatada pelo período de mais de dez anos, passando a ser quatro vezes maior. Uma metanálise mostrou que o uso por longa duração aumenta o risco de câncer cervical. A progesterona (acetato de medroxiprogesterona depo) trimestral não parece aumentar o risco de câncer de colo. Pouco se sabe sobre a ação na carcinogênese dos anticoncepcionais injetáveis mensais, que são muito utilizados na América Latina (ROSA et al.,2009).

O mecanismo pelo qual os hormônios influenciariam na carcinogênese do câncer cervical não está bem esclarecido. Os hormônios promoveriam integração do DNA do HPV no genoma do hospedeiro com desregulação da expressão das proteínas E6 e E7. Estudos experimentais *in vivo* demonstram que existe sinergismo entre longo tempo de exposição ao estrogênio e carcinogênese cervical pelo HPV16(ROSA et al.,2009).

Em pacientes com faixa etária menor que 35 anos, as infecções subclínicas pelo HPV são comuns e na grande maioria destas mulheres a infecção é transitória, e em curto período de tempo entra em equilíbrio com o seu sistema imunológico sem resultar doença (GONTIJO et al, 2005).

Os adultos jovens sexualmente ativos, principalmente no início da vida sexual são os mais expostos ao risco de aquisição de HPV. A prevalência de infecção neste grupo é de 3-4 vezes mais do que em mulheres de 35 a 55 anos, e uma tendência de declínio da curva, em faixas etárias mais velhas. O risco cumulativo de infecção diminui de 43% em mulheres de 45 anos de idade. Um segundo pico na taxa foi registrado em mulheres com 45 anos e também com 65 anos de idade (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010).

1.2.1 Papilomavirus humano (HPV)

O papilomavírus humano (HPV) é uma das principais causas de doenças sexualmente transmissíveis no mundo, especialmente nos países em desenvolvimento,

onde a prevalência da forma assintomática varia de 2-44%, dependendo da população (FERNANDES et al., 2008). A infecção prévia pelo Papiloma vírus tem sido apontada como o principal fator de risco para o câncer de colo do útero (ALBUQUERQUE et al, 2009) . O Papiloma vírus são membros da família *Papovavirida* e infectam o epitélio de alguns animais, incluindo o ser humano. Mais de 200 tipos de Papiloma vírus tem sido descritos, dentre os quais foram classificados como vírus de alto e baixo risco conforme risco epidemiológico. A incidência de infecções por HPV de alto risco é mais elevada do que a de baixo risco. O HPV tipo 16 é o mais prevalente nas infecções do trato genital, chegando até 66%%, seguido dos tipos 18 (15%), 45 (9%) e 31 (6%) sendo que os 4 tipos juntos , podem corresponder até 80% dos casos (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010) .

Historicamente, a associação do vírus HPV com o câncer de colo de útero começou em 1949, quando o patologista George Papanicolau introduziu o exame mais difundido no mundo para detectar a doença: o exame Papanicolau. Esse exame permitiu identificar mulheres com alterações celulares pré-maligna, possibilitando observar uma associação da atividade sexual com o desenvolvimento do câncer de colo do útero. No entanto, somente na década de 70, o conhecimento acerca da etiologia da doença teve considerável avanço. Estudos constataram que tal associação implicava na presença de um agente etiológico de transmissão sexual. Harold Zur Housen, um infectologista alemão , constatou que o Papiloma Vírus Humano (vírus HPV) poderia ser esse agente estabelecendo inicialmente a relação do vírus com as verrugas e condilomas . Somente anos mais tarde, o vírus foi relacionado com o desenvolvimento do carcinoma de colo do útero (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010) .

Na década de 90, o avanço da tecnologia possibilitou a identificação do DNA do vírus HPV em amostras de tecido de carcinomas cervicais. Estudos multicêntricos confirmaram a presença do DNA do Papiloma vírus em quase 100% dos epitélios dos carcinomas invasivo, elevando á tese mundialmente aceita de que a infecção pelo vírus HPV é “ causa necessária para o desenvolvimento do carcinoma invasivo ” . Casos de carcinoma sem presença do vírus HPV são raros e supõe-se , nestas situações que o carcinoma não foi originado pela infecção viral ou possa ter ocorrido falha na detecção do vírus HPV (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010) .

O vírus é relativamente pequeno, não-envelopado. O genoma deste vírus é uma molécula de DNA duplo com cerca de 8000 bases pareadas, com três regiões:

uma região distal (L), contendo dois genes – L1 e L2 – que codificam as cápsulas das proteínas virais; uma região proximal (E) que codifica as proteínas envolvidas na replicação viral e controle de transcrição denominadas de E1 e E2, e por principais genes que se transformam em E6, E7 e E5; e, por último, entre as regiões E e L, encontra-se uma longa região de controle (LCR), vinculada a vários locais que contem fatores de transcrição nucleares e virais e divulgador de seqüências (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010).

Apresentam tropismo celular, devido à presença de receptores específicos, cuja replicação é limitada a células de tecidos em diferenciação. A infecção se inicia na camada basal da epiderme, em decorrência da abrasão e micro lesões da pele ou mucosa. Na camada proliferativa o vírus pode se replicar e expressar suas proteínas precoces. No entanto, a replicação vegetativa do DNA, ou seja, a síntese de proteínas do capsídeo e a montagem de partículas virais, só têm lugar nas células mais diferenciadas (ROSA et al., 2009).

Todos os tipos de HPVs são replicados exclusivamente no núcleo da célula hospedeira. Em lesões de pele benignas, associadas ao HPV, o genoma viral encontra-se separado do DNA celular e surge como um plasmídio extra-cromossômico (corpo epissomal). Nas lesões malignas, que não fazem parte da história natural do HPV, o DNA viral se integra aos cromossomos hospedeiros. Para integrar-se ao DNA celular, é necessário que haja uma quebra no genoma viral. Esta separação não ocorre de forma aleatória, pois a maioria ocorre nas regiões E1 e E2 do vírus. O resultado dessa quebra é uma perda de função desses dois genes, acompanhada de uma desregulação dos genes E6 e E7, resultando em transformação da célula hospedeira (ROSA et al., 2009).

Existe uma série de proteínas que regulam e controlam o ciclo celular. O gene supressor de tumor p53 codifica uma proteína que é essencial para o controle do ciclo celular. A proteína p53 atua no ciclo celular nos pontos de controle G1/S e G2/M, levando a uma parada nesses pontos e permitindo o reparo de possíveis danos no DNA. Dessa forma, é evitada a replicação de DNA contendo alterações genéticas. A parada no ciclo celular em G1, após a ativação da p53, envolve a transcrição do gene codificante da proteína p21/WAF inibidora de quinases dependentes de ciclinas (CDKs). Outro gene supressor de tumor é o pRb. Várias proteínas inibidoras auxiliam no controle do ciclo celular. Entre elas a p15 e p16, que atuam bloqueando componentes essenciais para progressão do ciclo celular, como CDK e ciclinas, impedindo o avanço do ciclo da fase G1 para S. As CDKs fosforilam a proteína Rb,

provocando uma alteração estrutural que leva à liberação da Rb do complexo E2F. Outros inibidores são p21, associado ao proto-oncogene *ras*, e p53, que monitoram a saúde celular, a integridade de seus cromossomos e a execução correta das diferentes fases do ciclo (ROSA et al., 2009).

A oncoproteína E7 é uma pequena fosfoproteína nuclear constituída por três regiões conservadas (CR1, CR2 e CR3). O gene do retinoblastoma é um importante gene supressor tumoral que está deletado ou mutado em muitas linhagens celulares tumorais. A pRb que normalmente previne a célula da entrada no ciclo celular e regula a transição G1/S, quando ligada à E7, deixa a proteína E2F livre para comandar a divisão celular. Esta proteína pertence a uma importante família de fatores de transcrição, permitindo a ativação de complexos ciclina-CDK que levam à progressão irrestrita da fase G1 para S do ciclo celular, resultando em proliferação celular anormal (ROSA et al., 2009).

A atividade supressora tumoral de p53, que normalmente levaria a célula alterada à apoptose, é perdida quando há a ligação da oncoproteína E6. Esta proteína forma um complexo com a proteína E6-AP (*E6 associated protein ligase*), um membro da família E3 de ubiquitinas ligases, que somente liga-se à p53 quando esta está associada à E6. O complexo E6/E6-AP leva p53 à degradação proteolítica através da via da ubiquitina, diminuindo os níveis de p53 nas células infectadas (ROSA et al., 2009).

A E6 induz também, de forma independente, a atividade da telomerase, ativando o promotor da telomerase transcriptase reversa. A imortalização das células, que ocorre quando existe a ativação da telomerase, é mais um importante fator no desenvolvimento de tumores malignos, incluindo o câncer cervical (ROSA et al., 2009).

O modo de ação de pRb e p53 na regulação do ciclo celular sugere que a inativação ou modulação da atividade destas duas proteínas podem resultar na proliferação celular das células basais, alterando a sua diferenciação, permitindo então a expansão de um *pool* e células epiteliais para a replicação de partículas virais (figura 1).

Os mecanismos de defesa envolvidos na regressão da infecção pelo HPV envolvem a resposta imune mediada por células, sendo necessária uma apresentação adequada aos linfócitos, mediada pelas proteínas HLA (*Human Leukocytes Antigens*). Falhas nesse processo podem ser responsáveis pela susceptibilidade às doenças. Diversos estudos demonstraram associações entre os alelos ou haplótipos HLA e a

infecção pelo HPV. As moléculas HLA de classe II têm um importante papel na resposta imune. Associações entre HLA e câncer cervical ou infecção por HPV têm sido demonstradas em diferentes populações (ROSA et al., 2009).

O vírus HPV pode infectar as células do epitélio basal da pele ou dos tecidos e são categorizados como cutâneos e mucosos. Os cutâneos são epidermotrópicos e infectam principalmente a pele das mãos e dos pés formando verrugas. O tipo mucoso infecta o revestimento da boca, garganta, trato respiratório ou epitélio ano-genital e manifestam-se através de condilomas planos e acuminados (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010).

Como o HPV, especialmente o tipo 16, é relatado como um fator de risco importante para o desenvolvimento de displasia cervical e câncer, e 99,7% dos cânceres de colo do útero pode ser provado relacionadas com HPV, um dos principais objetivos da prevenção do câncer cervical é a triagem para HPV (DINC et al., 2010).

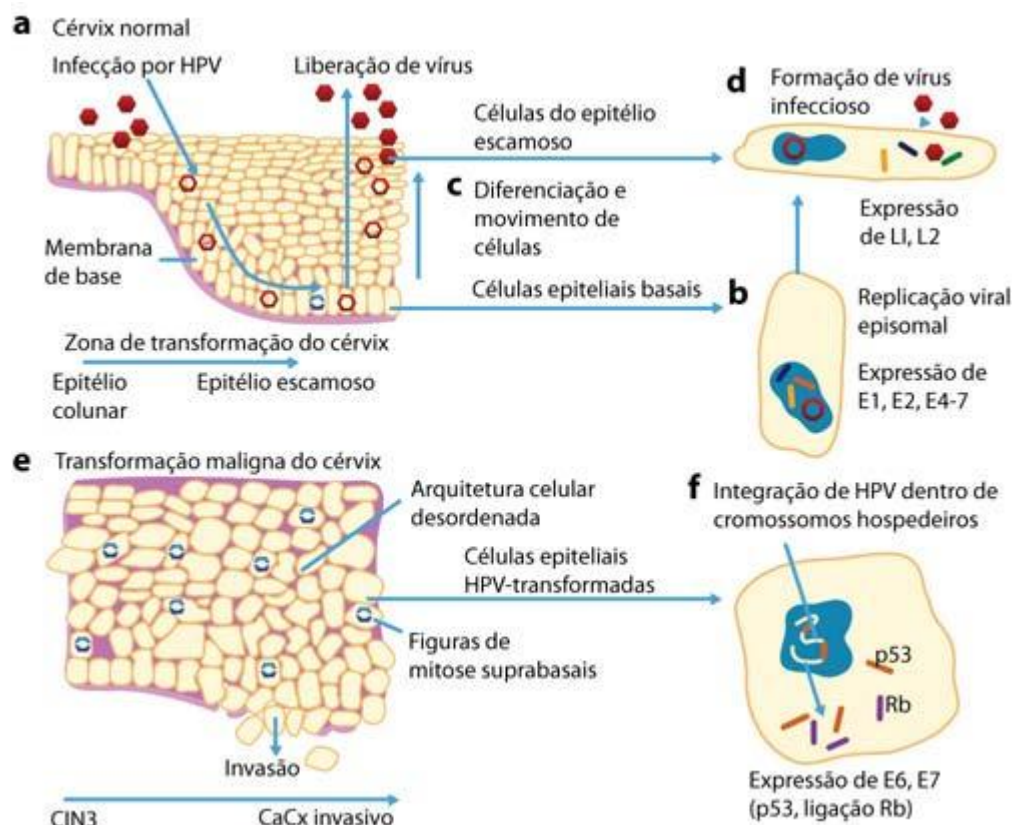


Figura 1: O esquema acima mostra a infecção pelo papilomavírus humano e sua replicação nas células epiteliais da membrana basal colo do útero (a). Novos vírus são liberados assim que as células se replicam em direção à superfície do epitélio (c). O DNA viral se integra ao DNA da célula epitelial hospedeira (f). O vírus depende da síntese das proteínas L e proteínas E. As proteínas E6 e E7 estão particularmente ligadas ao aparecimento de células cancerosas (d, b e f). Quando ocorre a malignização do tecido do colo do útero, é visível uma arquitetura desordenada do tecido e pode acontecer a invasão de camadas mais profundas, agravando o quadro (e).
Fonte: <http://revistaescola.abril.com.br/ensino-medio/conhecer-prevenir-hpv>

1.3 PREVENÇÃO

De acordo com o Ministério da Saúde, os fatores responsáveis pelos altos níveis de câncer cérvico-uterino no Brasil são: insuficiência de recursos humanos e de materiais disponíveis na rede de saúde para prevenção, diagnóstico e tratamento, utilização inadequada dos recursos existentes, má articulação entre os serviços de saúde na prestação da assistência nos diversos níveis de atenção, indefinição de normas e conduta, baixo nível de informações de saúde da população em geral e insuficiência de informações necessárias ao planejamento das ações de saúde (MERIGHI;HAMANO;CAVALCANTE,2002).

O planejamento de ações no âmbito da prevenção do câncer de colo do útero se dá, prioritariamente, no plano técnico por meio de diagnóstico precoce das lesões precursoras mediante realização de exames citocolpiscopios que seguem uma lógica de risco e de relação custo-benefício/efetividade que norteiam as intervenções em saúde pública (SOARES et al., 2010).

Porém, parece ser relevante acrescentarmos outros suportes para olharmos para mulheres de maneira mais ampliada, independentemente do motivo que as levou a se consultar na Unidade Básica de Saúde. A integralidade pode ser um caminho. Do ponto de vista da organização das práticas e serviços de saúde, a integralidade emerge como um princípio de organização do processo de trabalho nos serviços de saúde e busca aumentar as possibilidades de efetivamente se aprender as necessidades de saúde da população (SOARES et al., 2010).

A prevenção do câncer cervical é possível e obedece a dois níveis: a prevenção primária que pode ser realizada pelo uso de preservativos durante a relação sexual , sendo uma das formas de evitar o contágio pelo vírus papiloma o humano (HPV) , o qual tem importante papel no desenvolvimento do câncer cervico-uterino e suas lesões precursoras (está presente em 90% dos casos de câncer uterino) ; e a prevenção secundária que é realizada por meio do exame preventivo do câncer do útero (exame Papanicolau) (CESAR; HACKENHAA;DOMINGUES,2006;SOARES et al, 2010;RAMA et al, 2008).

Atualmente, a prevenção secundária do câncer do colo uterino (CCU) tem se concentrado no rastreamento de mulheres sexualmente ativas através do exame citopatológico do colo uterino. Este exame foi adotado para rastreamento na década de 50 em vários países, pois identifica lesões pré-cancerosas que, se tratadas, diminuem

a incidência de carcinoma invasor e, conseqüentemente, a mortalidade pelo câncer de colo do útero ((HACKENHAA;CESAR;DOMINGUES,2006).

A prevenção do CCU é relativamente barata quando levamos em consideração a relação custo/benefício. Por outro lado, a maioria dos problemas da população não depende diretamente de alta tecnologia para sua prevenção ou controle, mas da assunção da responsabilidade pelos profissionais de saúde quanto ao seu papel de educadores e formadores de uma consciência sanitária junto às mulheres, incentivando-as a prática do exame preventivo e fortalecendo sua participação social no processo (SOARES et al, 2010).

Diante dos altos índices de incidência e de mortalidade, torna-se de grande relevância e transforma-se em um problema de saúde pública à medida que compromete de forma intensa a vida das mulheres, sendo fundamental que os serviços de saúde capacitem seus profissionais para orientarem as mulheres, família e a comunidade em geral sobre a importância do exame preventivo e o esclarecimento quanto aos fatores de risco para o câncer de colo de útero (SOARES et al., 2010).

1.4 VACINAS

Se é verdade que o câncer de colo é uma doença potencialmente detectável em fases pré-invasoras, também é verdadeiro que os programas de rastreamento, baseados na colpocitologia oncológica, são repletos de falhas. A mais importante, certamente, é a necessidade de infra-estrutura assistencial bem adaptada e onerosa, o que se confirma pelo fato de que, principalmente em países em desenvolvimento, o carcinoma cervical se mantenha como uma doença de alta prevalência, incidência e mortalidade. O caminho natural encontrado pela comunidade científica foi voltar-se para, num primeiro momento, desenvolver técnicas capazes de detectar o HPV e, num segundo, após identificados os tipos mais prevalentes, desenvolver instrumentos para a prevenção primária do câncer do colo, vacinando mulheres contra estes tipos (DERCHAIN & SARIAN, 2007).

Duas vacinas contra o papilomavirus humano foram aprovadas no Brasil: Cervarix da GlaxoSmithKline e Gardasil da Merck Sharp & Dohme. Ambas contêm a proteína L1 do capsídeo viral, produzidas através de tecnologia recombinante para a obtenção de partículas análogas às virais (VLPs) dos dois vírus mais comuns nos

cânceres cervicais: HPV16 e o HPV18. A quantidade de VLPs assim como o sistema adjuvante diferem em cada vacina (ROSA et al., 2009).

O início do desenvolvimento das vacinas não foi muito promissor. Não havia técnicas laboratoriais que permitissem obter partículas virais em cultura de tecidos e inexistiam modelos animais para a infecção. Enquanto a maioria das vacinas contra vírus é baseada no uso de *virions* para induzir a produção de anticorpos, não se conseguia produzir *virions* de HPV.

A solução apareceu quando se descobriu que uma proteína, chamada então de L1, em combinação com outra, chamada L2, gerava uma estrutura semelhante àquela encontrada nos *virions*. Esta estrutura, morfológicamente assemelhada aos vírus, porém vazia, foi denominada de *virus-like particles* (VLP). VLPs são destituídas de DNA e, assim, são consideradas seguras, pois induzem forte resposta imune sem o risco de infecção ou de produzir uma neoplasia³. Outra grande vantagem das VLPs é que podem ser produzidas utilizando células de insetos, bactérias recombinantes ou até mesmo fungos (DERCHAIN & SARIAN, 2007).

Ambas as vacinas atualmente disponíveis foram desenvolvidas com VLPs oriundas de uma única proteína viral, o L1, que é a maior proteína estrutural do vírus, e que contém o seu epítopo imunodominante. As vacinas são injetadas por via intramuscular e alcançam vasos linfáticos no local da injeção, mimetizando uma viremia e estimulando a produção de anticorpos neutralizantes em quantidade muito maior do que a produzida na infecção natural. Ambas as vacinas são administradas em três doses para se obter o máximo efeito imunogênico.

O primeiro estudo duplo-cego, controlado, com VLP L1 16 foi realizado em 72 voluntários (58 mulheres e 14 homens) e mostrou que a vacina desenvolvida no National Cancer Institute, no regime de três doses, é bem tolerada e altamente imunogênica. Na maioria dos indivíduos vacinados, os títulos de anticorpos séricos foram 40 vezes maiores que na infecção natural.

No ano seguinte, um estudo randomizado e duplo-cego, tendo como objetivo a persistência do HPV 16 ou a presença de displasia cervical relacionada ao HPV 16, também confirmou a eficácia da vacina. Não houve casos de HPV 16 persistente ou neoplasia intra-epitelial (NIC) nas mulheres vacinadas e acompanhadas por 18 meses. Todos os 41 casos de nova infecção pelo HPV 16, incluindo nove casos de NIC, ocorreram em mulheres que receberam placebo, conferindo à vacina uma eficácia de 100% contra HPV 16 persistente ou NIC. A vacina foi altamente imunogênica e os

títulos de anticorpos observados foram 60 vezes maiores que nas mulheres com infecção natural pelo HPV 16 (DERCHAIN & SARIAN, 2007).

Entretanto, a proteção conferida pela vacina monovalente foi essencialmente HPV tipo específico, ou seja, infecções persistentes por outros tipos de HPV assim como lesões induzidas por outros tipos de HPV ocorreram de maneira semelhante nas mulheres vacinadas e naquelas do grupo controle (DERCHAIN & SARIAN, 2007). Vale salientar que, a vacina está entre os fatores que emergem novas alternativas de prevenção do câncer de colo do útero e não pode ser enquadrada nas formas de tratamento.

1.5 DIAGNÓSTICO

A principal característica do câncer de colo do útero é ser prevenível, podendo ser detectado antes da forma invasiva, por ser uma patologia de evolução lenta. Contudo representa ainda um importante e permanente desafio para os gestores na área de saúde pública, especialmente em países menos desenvolvidos, que concentram 83% dos casos e 86% dos óbitos do mundo (GAMARRA; VALENTE; SILVA, 2010).

Em pacientes com faixa etária menor que 35 anos, as infecções subclínicas pelo HPV são comuns e na grande maioria destas mulheres a infecção é transitória, e em curto período de tempo entra em equilíbrio com o seu sistema imunológico sem resultar doença (GONTIJO et al, 2005).

A identificação precoce do câncer de colo uterino aumenta substancialmente a sua probabilidade de cura (HORTA et al, 2003). Deve-se fazer um programa de rastreamento, onde seja detectado os estágios iniciais da lesão, lesões de baixo grau (LSIL), impedindo que esta progrida para uma lesão de alto grau (HSIL), e conseqüentemente se transforme em carcinoma (GONTIJO et al, 2005).

O diagnóstico precoce juntamente com a prevenção correspondem a únicas maneiras de se reduzir a mortalidade e morbidade decorrentes das neoplasias (TUON et al, 2002) . Por ser uma doença de evolução lenta, a mortalidade por este tipo de câncer é possível de ser evitada quando o diagnóstico e tratamento das lesões precursoras são realizadas na fase inicial. O rastreamento e o acompanhamento desses casos é fundamental para evitar o surgimento de novos casos de câncer que implicam em tratamentos mais complexos e dispendiosos (UCHIMURA et al, 2009).

O prognóstico no câncer de colo uterino depende muito da extensão da doença no momento do diagnóstico, estando sua mortalidade fortemente associada ao diagnóstico tardio e em fases avançadas (CAETANO et al, 2006) .

No Brasil, o projeto Viva Mulher do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama foi criado com o objetivo de reduzir a mortalidade e as repercussões físicas, psíquicas e sociais desses cânceres nas mulheres brasileiras por meio da oferta de serviços para prevenção e detecção em estágios iniciais, tratamento e reabilitação (KATZ et al., 2010).

Atualmente, não se consegue relacionar diretamente tais fatores às lesões cervicais, pois certas mulheres apresentam anormalidades no colo uterino e não necessariamente os riscos descritos. Tal fato gera dúvidas na terapêutica, nos encaminhamentos e no controle dos casos (ANJOS et al., 2010).

Com o estilo de vida moderno, as mulheres, em geral, adquirem hábitos de vida que, muitas vezes, configuram riscos para determinadas doenças, as quais elas nem desconfiam estarem sujeitas. No momento em que elas se encontram na unidade de saúde, é que o profissional tem maior oportunidade de conhecer as clientes e realizar orientações a respeito dos diversos fatores de risco para o câncer cervical(ANJOS et al., 2010).

Estudos dessa natureza auxiliam o enfermeiro e os profissionais que realizam atendimento primário à mulher a reconhecer os fatores de risco para o câncer de colo, a fim de melhor orientar, tratar e encaminhar ao serviço especializado as clientes com maior potencial de desenvolver o Câncer Cérvico Uterino. Também são relevantes no sentido de poder contribuir na definição de políticas públicas de saúde adequadas à redução dessa doença, uma vez que sua morbidade apresenta elevada vulnerabilidade (ANJOS et al., 2010).

1.5.1 Exame de Papanicolau

A citologia oncótica é o principal método para o diagnóstico precoce das lesões cervicais (GONTIJO et al, 2004). Ainda que seja um exame rápido, de baixo custo sua técnica de realização é vulnerável a erros de coleta e de preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados (CAETANO et al, 2006) .

A introdução do exame de Papanicolau, no Brasil, se deu na década de 70, e a implantação do Programa de Assistência Integral a Mulher (PAISM), em 1983, tinha

como objetivo implantar ou ampliar as atividades de diagnóstico precoce do câncer cervical e promover ações educativas buscando uma assistência mais integral à mulher para além do ciclo gravídico-puerperal (SOARES et al., 2010).

A citologia cervical pode ser feita de duas formas: convencional ou citologia em base líquida (RAMA et al, 2008). A citologia convencional consiste na análise das células oriundas da ectocérvice e endocérvice que são extraídas através da raspagem do colo de útero. A coleta do exame é realizada durante uma consulta ginecológica de rotina, após a introdução do espêculo vaginal, sem colocação de nenhum lubrificante (pode ser usado apenas o soro fisiológico).

Normalmente não é doloroso, mas um desconforto variável pode acontecer, de acordo com a sensibilidade individual de cada paciente. As mulheres devem ser previamente orientadas a não terem relações sexuais, a não fazerem o uso de duchas, medicamentos ou exames intravaginais durante as 48 horas que precedem o exame. O exame deve ser realizado fora do período menstrual, pois o sangue dificulta a leitura da lâmina podendo até tornar o esfregaço inadequado para o diagnóstico citopatológico; contudo, pode ser realizado em situações particulares (BRITO; NERY; TORRES, 2007).

O esfregaço citológico convencional é constituído de raspado ectocervical e endocervical, colhidos com espátula de Ayre e escova endocervical. O material é imediatamente fixado após a coleta com polietilenoglicol e corado pelo método de Papanicolau, como mostra a figura 2.

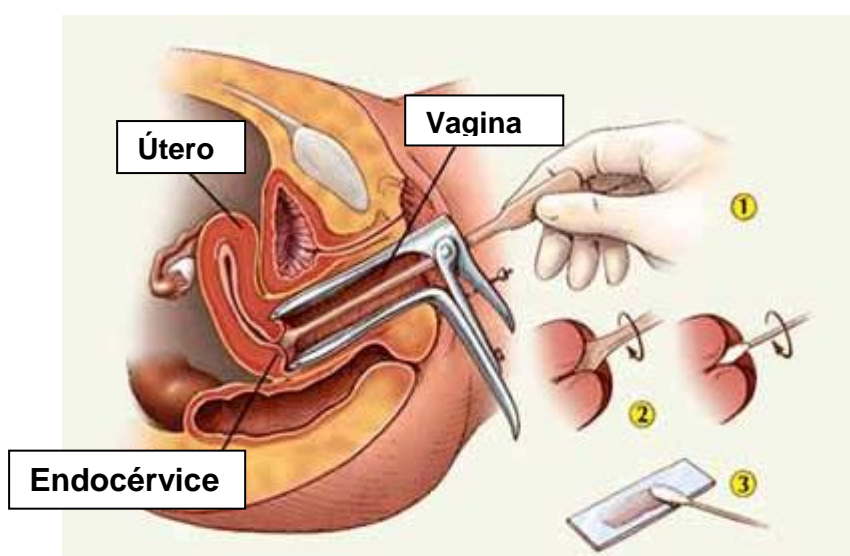


Figura 2: Coleta do exame de Papanicolau 1- Introdução do espêculo; 2- Raspado da ectocérvice com espátula de Ayre e raspado da endocérvice com escova para coleta endocervical; 3- Confeção da lâmina, seguida de fixação.

Fonte: <http://gineco.med.br/hpv>

Já a citologia em base líquida a amostra é coletada com escova endocervical (figura 3) e imersa em tubo com o meio conservante e processada, para posteriormente serem confeccionadas as lâminas e coradas pelo método de Papanicolaou (RAMA et al, 2008).

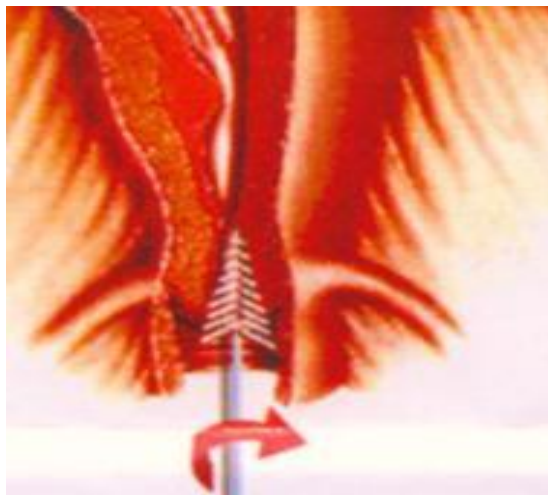


Figura 3: Coleta com escova endocervical.
Fonte: <http://laclab.com.br>

A utilização de diferentes técnicas na preparação de lâminas, bem como distintos instrumentos para coleta do esfregaço, pode gerar fatores de confusão, levando a vieses que repercutirão em sua sensibilidade e especificidade. Contudo, a coleta do esfregaço, fixação, coloração e manipulação laboratorial, bem como a competência do examinador podem influenciar no resultado do laudo final, e conseqüentemente, a conduta a ser tomada, a qual é baseada na conclusão do exame (AMERICO et al, 2010).

A neoplasia glandular endocervical detectada pela citologia é fator preditivo de doença cervical, mesmo quando a colposcopia for normal. Nessa situação, a alta taxa de anormalidade justifica a utilização da colposcopia com biópsia direta da ectocérvice. A citologia cervical é o único método de rastreamento para anormalidades glandulares cervicais, contudo apresenta uma baixa sensibilidade (KATZ et al., 2010) devido aos fatores que contribuem para um esfregaço sem controle de qualidade.

O correto diagnóstico das lesões previamente rastreadas pela citologia é um aspecto crucial para a conduta subsequente. Quando um grande número de pacientes é avaliado com citologia cervical atípica, verifica-se que um terço destas mulheres têm lesões atribuídas a infecções ou atrofia. Nos dois terços restantes, observamos lesões

neoplásicas, sendo que em um percentual pequeno haverá o diagnóstico definitivo de carcinoma microinvasor ou invasor (REIS et al., 1999).

Quanto maior a cobertura pelo rastreamento citológico, maior o número de pacientes que necessitarão de diagnóstico preciso e conduta terapêutica (REIS et al., 1999).

As técnicas de citologia disponíveis resultam em diversas classificações e estimativas de prevalência do HPV, impossibilitando a comparação direta entre os resultados. O tipo de HPV prevalente varia conforme o resultado da citologia cervical, normal ou não. Dentre as anormalidades citológicas, também ocorre variação na prevalência do HPV (prevalência específica por tipo do HPV, por tipo de resultado de citologia ou para ambas) (KATZ et al., 2010).

1.5.2 Colposcopia

Colposcopia é um exame ambulatorial em que se analisa o trato genital inferior (vulva/vagina/colo uterino) através de um aparelho chamado colposcópico. O colposcópico é um microscópio binocular com potente fonte de luz e um aumento variável, e apresenta ainda um filtro verde que é útil para revelar o padrão vascular.

A colposcopia é mandatória em pacientes que apresentam lesão de alto grau com finalidade de se excluir lesão invasiva (PRETI et al, 2009). Sua indicação primordial é a localização e determinação das lesões epiteliais; ela é supostamente, o meio de “explicar” o que foi detectado pela citologia (REIS et al,1999).

Algumas vezes o exame colposcópico requer a confirmação histopatológica do diagnóstico e durante o exame pode-se proceder a uma biopsia dirigida. Com isso pode-se definir o tratamento mais adequado a cada caso clínico. A colposcopia é realizada como exame complementar ao exame de Papanicolau, quando esse apresenta alteração ou quando ao exame clínico ginecológico o médico observa alguma alteração que mereça investigação. O exame colposcópico é realizado na posição ginecológica e utiliza-se o espéculo (“bico de pato”) para exposição do trato genital inferior (figura 4). São utilizadas soluções (ácido acético) que são pinceladas na superfície do colo a fim de reagir e evidenciar as alterações que possam existir. A realização do exame pode ser feita em qualquer fase do ciclo menstrual, exceto durante a menstruação. O melhor período de avaliação do colo uterino é entre o oitavo e o décimo quarto dia do ciclo. Algumas vezes é necessária a preparação do colo

uterino para realização do exame, como por exemplo, em infecções ginecológicas ou ressecamentos importantes. O exame colposcópico é indolor, na verdade ele incomoda bastante pela necessidade de manter o espéculo aberto por um período de tempo maior que na coleta do preventivo. A biopsia também não trás dor, sim um incomodo em baixo ventre, que na maioria das vezes nem é percebido pela paciente. Caso se realize biopsia a paciente terá um sangramento que cessa espontaneamente. A paciente deve evitar relações sexuais durante um período de 07 dias para cicatrização do local biopsiado.

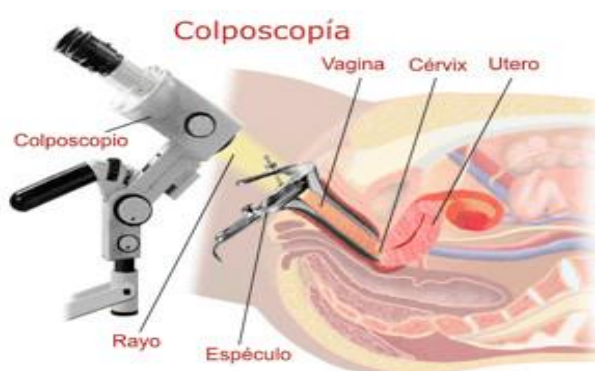


Figura 4: Colposcopia e introdução do espéculo para realização do exame de colposcopia.
www.colposcopialaser.com

O exame colposcópico é indicado sistematicamente para todas as mulheres com alterações na citologia oncológica (RAMA et al, 2008). A colposcopia é classificada em: junção escamo-colunar (JEC) visível e normal, quando na ausência de imagens anormais na JEC; insatisfatória, quando a lesão penetra em canal ou a JEC não é visível; e anormal quando o colo apresenta alterações sugestivas de lesão HPV-induzidas. Na presença de lesão cervical anormal é utilizada biopsia colpodirigida. Na suspeita de lesão de alto grau com dissociação citológica-colposcópica e/ou histológica é realizado conização (LAPIN;DERCHAIN;TAMBASCIA, 2000). Através da figura 5 pode-se verificar imagens vistas no exame colposcópico.

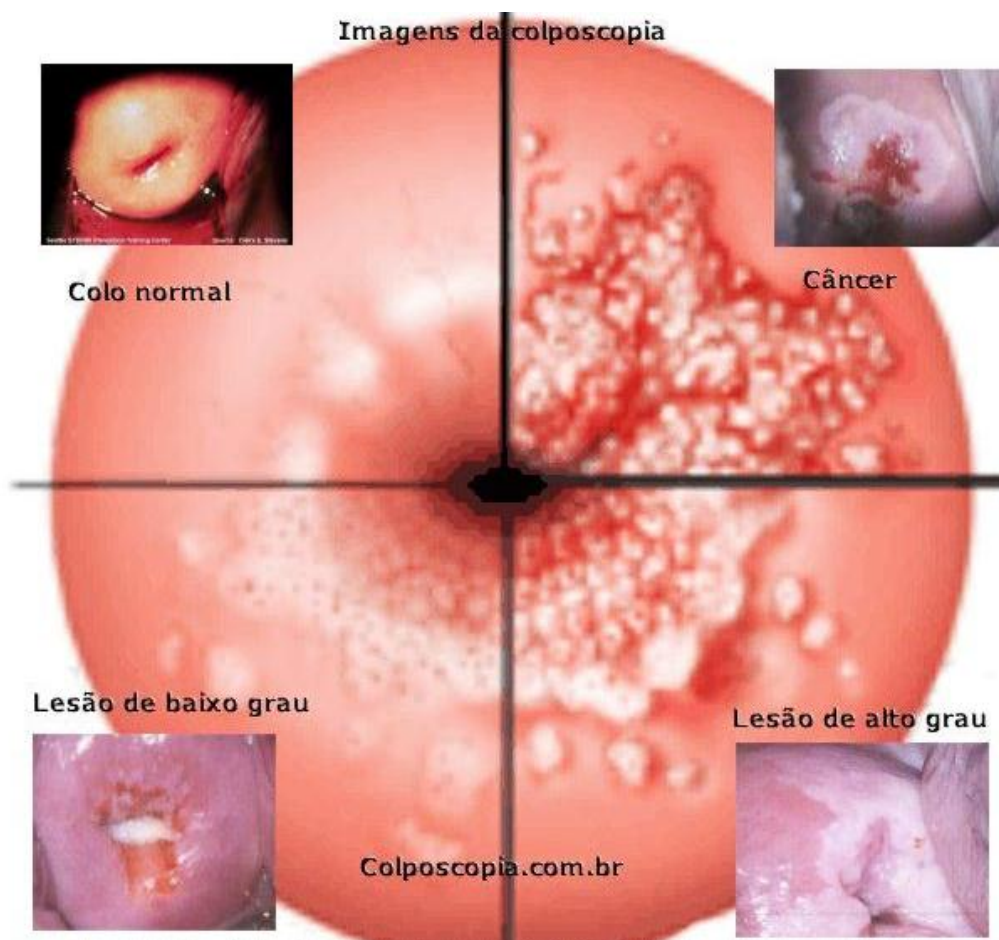


Figura 5: Imagens da colposcopia.
Fonte: colposcopia.com.br

Fatores que influenciam a validade da colposcopia: o tamanho e a gravidade da lesão, o número de biópsias, a idade das pacientes, a variabilidade na observação, a variabilidade da interpretação histológica, a inflamação e o diagnóstico citológico (REIS et al, 1999).

Segundo TUON et al., 2002, a sensibilidade do método colposcópico é de 96%. Por outro lado, a especificidade é de 19%. Isto significa que a colposcopia ainda erra muito no diagnóstico, sendo esse valor difícil de ser questionado, uma vez que as alterações classificadas pela colposcopia não têm uma relação direta com a histologia como têm com a citologia. Quando a colposcopia é associada a citologia a sensibilidade aumenta para 98%.

1.5.3 Captura Híbrida e PCR

O diagnóstico molecular da infecção pelo HPV é importante para a triagem do vírus e baseia-se, principalmente, em métodos como: captura híbrida (CH), *southern*

blot, hibridização *in situ*, hibridização em fase sólida (*microarrays*) e reação em cadeia da polimerase (PCR). Entre eles, a captura híbrida 2 (CH2) é o método molecular mais utilizado em nosso meio para a detecção de HPV. Esta técnica baseia-se na hibridização de DNA, fazendo uso de sondas específicas contra os tipos de HPV considerados de alto risco (RODRIGUES et al., 2009).

A captura híbrida (CH II) é procedimento de processamento rápido e leitura confiável para detectar 18 tipos de HPV divididos em grupos de baixo (6, 11, 42, 43 e 44) e alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68). Mostra algumas vantagens como sensibilidade maior ou equivalente à citologia oncótica, necessidade de menor preparo técnico e potencial de autocoleta. Os testes de detecção do HPV associados à citologia podem ser úteis na identificação de mulheres de risco para lesões cervicais mais graves (GONTIJO et al, 2004).

É um teste quantitativo e o único aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para diagnóstico de HPV. Em comparação com o método da reação em cadeia da polimerase (PCR), a CH II demonstra sensibilidade de 91,7% e especificidade de 95,4%.

Como o risco de câncer cervical invasivo na mulher está diretamente relacionado à presença de HPV de alto risco, a pesquisa desses tipos virais por meio de métodos moleculares tem sido extremamente útil para o acompanhamento de mulheres com alterações citológicas. A maioria das infecções por HPV é transitória e, aproximadamente, 70% delas desaparecem no período de um ano (TULIO et al., 2007). Para realização da captura híbrida, o médico deve obter material do colo ou vagina através de escovinha especial (figura 3) e remetida ao laboratório em recipiente apropriado (figura 6).



Figura 6: Escova para coleta endocervical e recipiente apropriado para acondicionar a amostra para realizar o teste de captura híbrida.

Fonte: <http://esteta.com.br/noticia>

A PCR (reação em cadeia da polimerase) baseia-se na amplificação específica de segmentos do DNA alvo e tem potencial para a detecção de níveis muito baixos de carga viral em células e tecidos, mesmo em infecções ditas não produtivas (RODRIGUES et al., 2009).

A Reação em Cadeia da Polimerase é um método que se utiliza da síntese enzimática de DNA, determinando amplificação específica e exponencial de um determinado fragmento desse ácido nucleico milhões de vezes. O DNA a ser estudado pode ser coletado por escova endocervical, lavado vaginal, fragmento de biópsia fresco ou bloqueado em parafina.

As áreas queratinizadas acometidas pelo HPV, via de regra, não fornecem material em quantidade para a pesquisa de infecção viral, especialmente quando se utiliza a escova endocervical para a coleta nessas áreas. Dessa forma, recomenda-se que uma pequena biópsia seja colocada dentro do tubo de coleta de PCR ou no frasco de captura híbrida caso seja essa a técnica escolhida. Outro aspecto quanto a coleta do material, diz respeito ao fato de que as reações, de captura híbrida e PCR, não detectarem a localização da lesão uma vez que a obtenção de material com escova somente da vagina, por exemplo, pode conter células da vulva e do colo uterino e vice-versa.

Quanto aos locais de passagem da escova, ao nosso ver a infecção pelo HPV deve ser considerada primariamente como uma DST que acomete várias áreas do trato genital inferior e dessa forma entendemos que a coleta deve ser a mais ampla possível, assim, a nossa recomendação é que seja realizada com a mesma escova em face interna de lábios menores, paredes vaginais, fôrnices, ecto e endocérvice. Vale lembrar que esse é um aspecto controverso existindo autores que recomendam a passagem da escova somente no colo uterino.

A técnica de PCR utiliza-se de enzima capaz de sintetizar DNA a partir de apenas uma cópia dessa molécula em reação que inclui aquecimentos e resfriamentos sucessivos. Essa enzima foi isolada de algas (*Thermus aquaticus*) capazes de sobreviver em altas temperaturas no parque de Yellowstone nos EUA.

A realização dessa reação na presença de primers ou sequências iniciadoras específicas para um determinado tipo viral permite a amplificação do DNA desejado, mesmo que presente em quantidades ínfimas.

Pode-se ainda lançar mão dos chamados “degenerate primers”, os quais possibilitam, em um único tubo, a pesquisa de vários tipos virais simultaneamente. Nessa eventualidade, existe ainda a necessidade de estudo complementar com enzimas de restrição para se determinar com exatidão o(s) tipo(s) virais.

A PCR em tempo real (PCR-TR), por sua vez, é uma variação do método de PCR convencional (PCRc). Esta metodologia permite distinguir as sequências de bases amplificadas de DNA por análise da temperatura de separação das duplas fitas, e, como as reações ocorrem em ambiente fechado, diminui a ocorrência de contaminações. Além disso, o uso de *primers* universais permite, teoricamente, a detecção de todos os tipos de HPV existente (RODRIGUES et al., 2009).

Os métodos de escolha para o estudo, PCRc, PCR-TR e CH2, são utilizados de forma isolada para a triagem do HPV e para avaliar a eficácia da vacina contra o vírus, não sendo métodos complementares para o diagnóstico da infecção. A CH2 apenas detecta os HPVs de alto risco, mas não pode determinar o tipo viral específico. Além disso, não detecta todos os tipos virais de alto risco e a sensibilidade do método (cerca de 5.000 cópias/ml) pode não ser adequada para revelar a presença do vírus no início da infecção. As técnicas que utilizam PCR são, em geral, mais sensíveis, e podem ser combinadas com a detecção por sondas específicas (*linear array* ou análise de polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição [RFLP]) para determinar os vários tipos virais (RODRIGUES et al., 2009).

1.6 TRATAMENTO

O estadiamento do câncer dá informações sobre seu grau de disseminação, as quais são importantes tanto do ponto de vista terapêutico como prognóstico (GOMPEL & KOSS, 2006).

Estudos têm demonstrado que avanços na abordagem terapêutica contribuem para a queda da mortalidade pela doença, tal qual a inclusão, a partir de 1999, da quimioterapia com cisplatina semanal ao tratamento tradicional radioterápico em tumores localmente avançados, que possibilitou a diminuição do risco de morte em, aproximadamente, 50% dos casos, devido à redução da recorrência local e à distância. Neste sentido, cabe comentar, entretanto, que tal modalidade terapêutica ainda não está plenamente incorporada à assistência oncológica da rede pública do Brasil (ALVES; GUERRA; BASTOS, 2009).

O tratamento do câncer de colo de útero inicial é cirúrgico (estádios IA2, IB1 e casos selecionados no estadio IIA). Para as pacientes com tumores localmente avançados (estádios IIB, III e IVA) as alternativas são a radioterapia, a radioterapia com quimiossensibilização e a quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia. A recomendação para o emprego da associação da quimio com radioterapia baseia-se em resultados de trabalhos recentes que apontam para melhoria da sobrevida global e do intervalo livre de doença. Esta última alternativa de tratamento é, de fato, capaz de melhorar a eficiência da radioterapia no controle local e tem impacto positivo sobre a sobrevida. No entanto há dúvidas sobre a sua eficiência no controle da doença metastática. Por este motivo as pacientes com linfonodos para-aórticos comprometidos deveriam ser submetidos a esquemas de múltiplas drogas e com doses maiores empregando-se a quimioterapia neoadjuvante, que é eficiente para tratamento dos focos neoplásicos situados fora da pelve (MARANA et al., 2005).

Além disto o achado de gânglios pélvicos positivos no material obtido de cirurgia para casos com carcinoma inicial torna o prognóstico pior e é indicação para radioterapia pélvica. No entanto, sabe-se que a morbidade associada ao tratamento é muito aumentada nos casos em que se emprega radioterapia adjuvante após a cirurgia o que reforça a hipótese que a avaliação do estado dos gânglios no pré-operatório seria muito útil para seleção adequada do tratamento mesmo nos estádios iniciais. (MARANA et al., 2005).

As alternativas atuais para melhora da acurácia do estadiamento com inventário completo da expansão da doença para estruturas vizinhas e para os gânglios são a avaliação cirúrgica e o emprego de métodos de imagem tomografia computadorizada (CT), ressonância magnética (RM) e *positron emission tomography* (PET). Todos os métodos de imagem mostram boa acurácia para avaliação do tamanho do tumor, detecção do envolvimento do paramétrio e vagina, e de gânglios com volume aumentado. No entanto, a detecção de metástases em gânglios com volume normal e mesmo a avaliação correta da disseminação da doença na cavidade abdominal só podem ser efetuadas, atualmente, pela inspeção intra-operatória e histopatologia (MARANA et al., 2005).

Por estes motivos o estadiamento cirúrgico rotineiro para tumores localmente avançados tem sido adotado embora o impacto sobre a sobrevida não tenha sido analisado e a sua utilidade não tenha sido demonstrada em estudos controlados (MARANA et al., 2005).

CONCLUSÕES

O câncer de colo do útero é um problema de saúde pública em muitas regiões do mundo. Sabe-se que, apesar do avanço nos conhecimentos, as taxas de morbimortalidade continuam altas em países em desenvolvimento, por ser uma patologia de evolução lenta, sem manifestações clínicas no seu início e, principalmente por se tratar de uma infecção de transmissão sexual. Hoje, o câncer de colo uterino figura como a segunda neoplasia maligna mais comum entre as mulheres.

A infecção prévia pelo papilomavirus humano (HPV) tem sido apontada como principal fator de risco para essa neoplasia. Além disso, fatores como multiplicidade de parceiros sexuais, tabagismo, início de atividade sexual precoce e baixa condição sócio econômica também tem sido apontados como fatores de risco importantes para o desenvolvimento do câncer cervico vaginal.

A identificação precoce do câncer de colo do uterino aumenta substancialmente sua probabilidade de cura, pois essa patologia apresenta aspectos epidemiológicos, etiológicos e evolutivos conhecidos, permitindo sua detecção em estágio pré-maligno ou inicial. A prevenção e o diagnóstico precoce correspondem às únicas maneiras de se reduzir a morbidade e mortalidade decorrentes dessa neoplasia.

Os programas de rastreamento da população feminina por meio do exame citológico ainda tem sido uma das estratégias públicas mais efetivas, seguras e de baixo custo para detecção precoce desse câncer. Existe substancial interesse, por parte dos programas de prevenção, no uso dos testes de biologia molecular como ferramenta de rastreamento, baseado na premissa que a detecção do HPV poderia apresentar bom desempenho diagnóstico, sendo melhor reproduzível e mais adaptado para prática clínica.

Fica claro que, os programas de prevenção do câncer de colo uterino ainda não estão atingindo as mulheres que apresentam maior risco de desenvolver esse tipo de câncer. Sendo assim, se faz necessário que novas medidas sejam tomadas para que se aumentem a cobertura do rastreamento dessa neoplasia. É preciso prevenir e diagnosticar o câncer o mais cedo possível e com isso, no decorrer do tempo, assegurar às pessoas que o diagnóstico precoce do câncer levará a utilização de meios de tratamento mais simples, menos dispendiosos e mais eficazes tornando-o tratável, reduzindo assim o número de óbitos.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, K.M et al. **Cobertura do teste de Papanicolau e fatores associados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil.** Cad. Saúde Pública., vol 25, supl 2, Rio de Janeiro, 2009.

ALVES, C.M.M; GUERRA, M.R.; BASTOS, R.R. **Tendência de mortalidade por câncer de colo do útero para o estado de Minas Gerais, Brasil 1980-2005.** Cad. Saúde Pública, vol 25, n. 8, Rio de Janeiro, agosto 2009.

AMERICO, C.F. et al. **Análise da influência do acondicionamento diferenciado de lâminas para colpocitologia no resultado laboratorial.** Texto contexto- enferm., vol 19, n.2, Florianópolis, junho 2010.

ANJOS, S.J.S.B et al., **Fatores de risco para o câncer de colo de útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia.** Rev. esc. enferm. USP, vol 44, n. 4, São Paulo, dez 2010.

AYRES, A.R.G & SILVA, G.A. **Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática.** Rev. Saúde Pública, vol.44, n.5, São Paulo, Outubro. 2010.

BRITO C.M.S.; NERY I.S.; TORRES L.C. **Sentimentos e expectativas das mulheres acerca da citologia oncótica.** Rev. Bras. Enferm., V. 60, n. 4, Brasília, agosto 2007.

CAETANO, R. et al. **Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil.** Physis., vol 16, n.1, Rio de Janeiro, jan/jul 2006.

CAMPOS, L.M.F.R. et al. **Prevalence of micronuclei in exfoliated uterine cervical cells from patients with risk factors for cervical câncer.** Sao Paulo Med. J.,vol 126, n.6, São Paulo, nov. 2008.

CESAR, J.A et al. **Fatores associados à não realização de exame citopatológico de colo uterino no extremo Sul do Brasil.** Cad. Saúde Pública., vol 19, n.5, Rio de Janeiro, set/out. 2003

CRUZ, L.M.B. & LOUREIRO, R.P. **A comunicação na abordagem preventiva do câncer de colo do útero: importância das influências histórico-culturais e da sexualidade feminina na adesão às campanhas.** Saúde soc., vol 17, n.2, São Paulo, abr/jun. 2008.

DERCHAIN, S.F.M & SARIAN, L.O.Z. **Vacinas Profiláticas para HPV.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., vol.29, n.6 ,Rio de Janeiro, Junho 2007

DINC, B. et al. **Prevalence of human papillomavirus (HPV) and HPV-16 genotyping by real-time PCR in patients with several cervical pathologies.** Braz J Infect Dis, vol.14, no.1 ,Salvador Jan./Fev. 2010.

FERNANDES, T.A.A.M et al., **Human papillomavirus infection in women attended at a cervical cancer screening service in Natal, Brazil.** Braz. J. Microbiol., vol.39, n.3, São Paulo Julho/ setembro 2008.

GAMARRA, C.J.; VALENTE, J.G.; SILVA, G.A. **Correção da magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil, 1996-2005.** Rev.Saúde Pública., vol 44, n.4, São Paulo, agosto, 2010

GOMPEL, C. & KOSS, L.G. **Introdução à Citopatologia Ginecológica com correlações Histológicas e Clínicas.** São Paulo, Roca, 2006

GOTIJO, R.C. et al. **Avaliação de métodos alternativos à citologia no rastreamento de lesões cervicais: detecção de DNA-HPV e inspeção visual.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., vol 26, n.4, Rio de Janeiro, maio. 2004

_____. **Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões cervicais.** Cad. Saúde Pública., vol 21, n.1, Rio de Janeiro, jan/fev. 2005

HACKENHAA, A.A.; CESAR, J.A.; DOMINGUES, M.R. **Exame citopatológico de colo uterino em mulheres com idade entre 20 e 59 anos em Pelotas, RS: prevalência, foco e fatores associados à sua não realização.**, Rev. Bras. Epidemiol., vol 9, n.1, São Paulo, março. 2006

<http://esteta.com.br/noticia>; acesso em 21 de fevereiro de 2011

<http://gineco.med.br/hpv>; acesso em 21 de fevereiro de 2011

<http://laclab.com.br>; acesso em 21 de fevereiro de 2011

[http:// revistaescola.abril. com .br/ ensino – medio / conhecer – prevenir - hpv](http://revistaescola.abril.com.br/ensino-medio/conhecer-prevenir-hpv);
acesso em 21 de fevereiro de 2011

LAPIN, G.A.; DERCHAIN, S.F.M; TAMBASCIA, J. **Comparação entre a colpocitologia oncológica de encaminhamento e a da gravidade das lesões cervicais intra-epiteliais.** Rev. Saúde Pública., vol 34, n.2, São Paulo, abril. 2000

LIMA, C.A.; PALMEIRA, J.A.V.; CIPOLOTTI, R. **Fatores associados ao câncer do colo uterino em Proorriá, Sergipe, Brasil.** Cad. Saúde Pública., vol 22, n.10, Rio de Janeiro, out. 2006

KATZ, L.M.C. et al. **Concordância entre citologia, colposcopia e histopatologia cervical.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., vol.32, n.8, Rio de Janeiro, Agosto. 2010

MARANA, H.R.C.M et al., **Estadiamento do câncer de colo do útero localmente avançado.** Ver. Bras. Ginecol. Obstet., vol 27, n. 12, Rio de Janeiro, dez 2005

MERIGHI, M.A.B.; HAMANO, L.; CAVALCANTE, L.G. **O exame preventivo do câncer cérvico-uterino: conhecimento e significado para as funcionárias de uma escola de enfermagem de uma instituição pública.** Rev. Esc. Enferm. USP., vol 36, n. 3, São Paulo, setembro. 2002

NAKAGAWA, J.T.T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. **Vírus HPV e câncer de colo de útero**. Rev. Bras. Enferm., vol 63, n.2, Brasília, Março. 2010

PRETI, V.B et al. **Neoplasia intraepitelial cervical de alto grau durante a gestação: experiência um serviço do Sul do Brasil**. Rev.Bras.Ginecol.Obstet., vol 31, n.12, Rio de Janeiro, dez. 2009

RAMA, C. et al. **Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas**. Rev.Saúde Pública., vol 42, n.3, São Paulo, Junho.2008

REIS, A.F.F et al. **Validade da Citologia e da Biópsia orientada pela colposcopia no diagnóstico do Carcinoma Cervical Pré-clínico**. Rev.Bras.Ginecol.Obstet., vol 21, n.4, Rio de Janeiro, maio.1999

ROSA, M. I. et al. **Papilomavírus humano e neoplasia cervical**. Cad. Saúde Pública, vol.25, n.5, Rio de Janeiro, Maio 2009.

RODRIGUES, A.D. et al. **Comparação das técnicas de captura de híbridos e PCR para a detecção de HPV em amostras clínicas**. J. Bras. Patol. Med. Lab., vol.45, n.6, Rio de Janeiro, Dez. 2009

SOARES, M.C. et al. **Câncer de colo uterino: Caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil**. Esc. Anna Nery., vol 14, n. 1, Rio de Janeiro, maio/jun.2010

TULIO, S. et al. **Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau**. J. Bras. Patol. Med. Lab.,vol.43, n.1,Rio de Janeiro,Fev. 2007

TUON, F.F.B. et al. **Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exams citopatológicos e colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais**. Rev. Assoc. Med. Bras., vol 48, n.2, São Paulo, 2002

UCHIMURA, N.S. **Qualidade e desempenho das colpocitologias na prevenção de câncer de colo uterino.** Rev. Assoc. Med. Bras., vol 55, n.5, São Paulo, 2009

www.colposcopia.com.br; acesso em 21 de fevereiro de 2011

www.colposcopialaser.com; acesso em 21 de fevereiro de 2011

www.centrodegenomas.com.br/materia; acesso em 21 de fevereiro de 2011