

INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA

CURSO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL

PÓS-GRADUAÇÃO EM CITOLOGIA CLÍNICA

THIAGO MIGUEL PATRIOTA ALVES

**RASTREAMENTO CITOLÓGICO E USO E VACINAÇÃO COMO
ESTRATÉGIA PREVENTIVA PARA HPV E CÂNCER DE COLO
UTERINO**

RECIFE

2015

THIAGO MIGUEL PATRIOTA ALVES

**RASTREAMENTO CITOLÓGICO E USO E VACINAÇÃO COMO
ESTRATÉGIA PREVENTIVA PARA HPV E CÂNCER DE COLO
UTERINO**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada ao Centro de Capacitação Educacional (CCE), como exigência do Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica.

Orientador MSc. Danilo Pontes de Oliveira.

RECIFE

2015

THIAGO MIGUEL PATRIOTA ALVES

**RASTREAMENTO CITOLÓGICO E USO E VACINAÇÃO COMO
ESTRATÉGIA PREVENTIVA PARA HPV E CÂNCER DE COLO
UTERINO: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Monografia apresentada ao Centro de Capacitação Educacional, como exigência do
Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica. Recife, 2015.

EXAMINADOR

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

RECIFE

2015

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado coragem e saúde para superar as dificuldades ao longo do caminho e a minha família.

RESUMO

A elevada incidência de câncer no mundo faz do câncer de colo uterino (CCU) um importante problema de saúde pública. A infecção prévia pelo papiloma vírus humano (HPV) tem sido verificada como o principal fator de risco para o câncer de colo de uterino. O CCU representa uma neoplasia maligna feminina que tem início por meio de transformações intraepiteliais, de caráter progressivo, caso não seja detectado precocemente. O tratamento para o CCU inclui procedimentos clínicos e cirúrgicos. Contudo, um trabalho preventivo focado na realização de exames de rastreamento citológicos, na educação da população e na aplicação de vacinas tem se mostrado como ferramentas fundamentais para o tratamento. Esta revisão de literatura, por meio de pesquisa teórica em artigos, livros e sites especializados, tem como objetivo divulgar e aprofundar a atuação do rastreamento citológico e de vacinas no combate ao HPV e CCU. O levantamento bibliográfico para a realização desta pesquisa foi feito através das bases de dados Bireme, Medline, Scielo e Scholar Google, bem como sites relacionados ao tema, sendo selecionado um total de 40 artigos publicados no período de 1989 e meados de 2015. A citologia cervical, juntamente com a colposcopia e a histologia do colo uterino, forma o conjunto diagnóstico na busca por patologias cervicais. A citologia convencional, introduzida na década de 1940 por Papanicolaou, reduziu a incidência e a mortalidade por câncer de colo uterino. Associado a isso temos a vacina contra o HPV, que foi desenvolvida tendo como objetivo promover a redução do número de casos de câncer do colo de útero nas mulheres. Assim, A prevenção por meio do rastreamento citológico, medidas educativas e vacinação contra o HPV consistem nas melhores formas de se abordar o vírus e suas variantes. Sendo assim, associar a vacinação aos programas de rastreio já existentes e às campanhas educativas para todas as faixas etárias possibilitará a eliminação virtual dos casos de CCU.

PALAVRAS-CHAVE: HPV, Câncer cervical, prevenção.

ABSTRACT

The high incidence of cancer in the world makes cervical cancer (CCU) an important public health problem. Prior infection with human papilloma virus (HPV) has been established as the main risk factor for uterine cervical cancer. The CCU is a female malignancy that starts by intraepithelial transformations, progressive, if not detected early. The CCU includes the treatment for clinical and surgical procedures. However, a preventive work focused on performing cytological screening tests, education of the population and applying vaccines have proved to be fundamental tools for treatment. This literature review, through theoretical research in articles, books and specialized sites, aims to disseminate and deepen the work of the cytological screening and vaccines to combat HPV and cervical cancer. The literature review for this research was done through Bireme databases, Medline, Scielo and Google Scholar, as well as sites related to the topic, and selected a total of 40 articles published in the 1989 period and mid-2015 Cytology cervical, together with colposcopy and histology of the uterine cervix, forms the diagnosis set in the search for cervical conditions. Conventional cytology, introduced in the 1940s by Papanicolaou, reduced the incidence and mortality from cervical cancer. Associated with this we have the HPV vaccine, which was developed with the objective of promoting the reduction of the number of cases of cervical cancer in women. Therefore, prevention through cytological screening, educational measures and HPV vaccination consists of the best ways to tackle the virus and its variants. Thus, associate vaccination with existing screening programs and educational campaigns for all age groups enable the virtual elimination of the cases of cervical cancer.

KEYWORDS: HPV, cervical cancer, prevention.

LISTA DE SIGLAS

CCU - Câncer de colo do útero

DNA – Ácido desoxirribonucleico

HPV – Papilomavirus humano

PCCU – Preventivo do câncer de colo do útero

VLP - Vírus-like particles

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Células cervicais do colo uterino	15
Figura 2 - Localização da junção escamocolunar e zona de transformação.....	16
Figura 3 - Histologia do epitélio cervical uterino apresentando as três classes de células epiteliais: células superficiais, células intermediárias e células profundas.....	17
Figura 4 - A junção escamocolunar e o encontro do epitélio escamoso com o epitélio colunar da cérvix do colo uterino.....	18
Figura 5 - Representação esquemática do HPV e de seu genoma.....	20
Figura 6 - Proteínas celulares e vias de sinalização que podem ser afetadas pela oncoproteína E6 de HPVs de alto risco.....	20
Figura 7 - Efeitos da oncoproteína E7 de HPV em diferentes processos celulares.....	22
Figura 8 - Vacinas utilizadas no tratamento contra o HPV.....	24
Figura 9. Efeitos da oncoproteína E7 de HPV em diferentes processos celulares	25
Figura 10. Vacinas utilizadas no tratamento contra o HPV.....	31

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	12
3.METODOLOGIA.....	13
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
4.1. Aspectos anatômicos e histológicos do colo uterino.....	14
4.2. Os Papilomavírus Humanos (HPV) e o câncer de colo uterino (CCU).....	19
4.3. Programa de rastreamento do câncer de colo uterino.....	26
4.4. Vacinas contra o HPV.....	29
4.5. Os benefícios da vacinação de acordo com as faixas etárias específicas.....	33
5.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
REFERÊNCIAS.....	36

1.INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero (CCU) representa um grave problema de saúde pública, especialmente para os países em desenvolvimento que abrigam cerca de 80% dos casos e mortes decorrentes desta neoplasia (PAULA, 2006; OLIVEIRA, 2008). A infecção prévia pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) tem sido verificada como o principal fator de risco para o câncer de colo de uterino (MACHADO, 2015). Contudo, variáveis como atividade sexual de início precoce, multiplicidades de parceiros sexuais, uso de contraceptivos orais, tabagismo, situação conjugal e baixa condição socioeconômica têm sido apontados como fatores de risco importantes para o desenvolvimento dessa neoplasia (CASTRO et all., 2006).

De acordo com estatísticas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), com cerca de 530 mil casos novos e 265 mil óbitos por ano no mundo, o CCU apresenta-se como o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres, excetuando-se os casos de pele não melanoma. No Brasil, em 2016, são esperados 16.340 casos novos, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. É a terceira localização primária de incidência e de mortalidade por câncer em mulheres no país, excluído pele não melanoma. Em 2013, ocorreram 5.430 óbitos por esta neoplasia, representando uma taxa de mortalidade ajustada para a população mundial de 4,86 óbitos para cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2015).

O CCU representa uma neoplasia maligna feminina que tem início por meio de transformações intraepiteliais, de caráter progressivo, caso não seja detectado precocemente. Pelo fato de ser normalmente assintomático no estágio inicial de desenvolvimento, acredita-se que leve à invasão de órgãos e estruturas em todos os casos não tratados inicialmente (PAULA, 2006). As premissas atuais enfatizam que este tipo de câncer pode ser evitado por meio do diagnóstico precoce e do tratamento das suas lesões precursoras (LOPES, 2011). Para tanto, a citopatologia esfoliativa cervical corada pelo método de Papanicolaou é o instrumento ideal, pela sua alta sensibilidade, simplicidade e baixo custo (DIZ & MEDEIROS, 2009; LOPES, 2011).

O tratamento para o CCU inclui procedimentos clínicos e cirúrgicos. Contudo, um trabalho preventivo focado na realização de exames de rastreamento citológicos, na educação da população e na aplicação de vacinas tem se mostrado como ferramentas fundamentais para o tratamento (SOUSA & FRANCO, 2014).

A elevada incidência de câncer no mundo faz desta do CCU um importante problema de saúde pública. Os diversos tipos de câncer são hoje responsáveis pela morte de mais de 7 milhões de pessoas por ano. Isto representa aproximadamente 13% de todas as mortes ou algo em torno de 20 mil mortes por dia (MACHADO, 2015). Acredita-se que, de todos os casos novos de câncer anuais, a maioria ocorra em países em desenvolvimento e pelo menos um terço deles poderia ser prevenido (ZEREFINO & DERCHAIN, 2006).

O CCU é o segundo mais incidente e a segunda causa de óbito por câncer das mulheres de alguns países em desenvolvimento. Contudo, nas regiões mais pobres, este câncer apresenta-se como o mais incidente e responsável pela maior parte das mortes por câncer entre as mulheres (SILVA et al., 2006).

Segundo dados do INCA (BRASIL, 2016) o CCU é o mais incidente em mulheres da Região Norte (23,97/100.000), é o segundo mais incidente nas Regiões Centro-Oeste (20,72/100.000) e Nordeste (19,49/100.000) e ocupa a quarta posição na Região Sul (15,17/100.000) e a terceira na região Sudeste (11,3/100.000), sem considerar os tumores de pele não melanoma. De acordo com dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009) e do INCA (BRASIL, 2016) este também se apresenta como o câncer mais incidente entre as mulheres do Estado do Pará, mesmo com a disponibilidade rotineira e gratuita do exame preventivo do câncer de colo do útero (PCCU), também conhecido como exame de Papanicolaou ou citologia oncológica, na rede pública de saúde.

Apesar da evolução dos diversos meios envolvidos para enfrentar o CCU, por meio de exames citológicos, trabalhos preventivos e descoberta de novos métodos de tratamento, como as recentes vacinas contra o HPV, o mesmo ainda persiste como importante problema de saúde pública (PINHEIRO, 2015). Tendo em vista a necessidade de aprimorar os meios necessários para o seu enfrentamento é que se justifica a realização deste estudo.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Esta revisão de literatura, por meio de pesquisa teórica em artigos, livros e sites especializados, tem como objetivo divulgar e aprofundar a atuação do rastreamento citológico e de vacinas no combate ao HPV e CCU.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura com busca em sites na internet dos estudos mais recentes sobre o tema abordado. Dentre os locais de pesquisas com consulta aos periódicos das bases Scientific Electronic Library Online (SciELO), Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer (INCA), dados de pesquisas em institutos e órgãos de saúde, revistas científicas bem como os dados estatísticos e científicos vinculados a doença. A partir dessas pesquisas teóricas e após consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), para o levantamento deste estudo foram utilizadas as palavras-chaves Câncer de mama, técnicas de rastreio e exames anatomopatológicos. Os artigos foram selecionados a partir de uma leitura prévia dos resumos considerando os artigos publicados entre os anos 2006 a 2016. Foram previamente lidos os resumos dos artigos selecionados, de forma a encontrar os métodos propostos, utilizados e discutidos por cada autor. Quando a leitura dos resumos não era suficiente para o entendimento do contexto, consultava-se o texto completo para uma melhor compreensão e interpretação. Foram utilizadas as referências que se identificaram com o objetivo do estudo.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1. Aspectos anatômicos e fisiológicos do colo uterino

O útero é um dos órgãos do aparelho reprodutor feminino, sendo o local onde ocorre o desenvolvimento embrionário. Ele se comunica caudalmente com a vagina, e cranialmente com as trompas de falópio (CASTELLSAGUE, 2008). Encontra-se situado no interior da cavidade pélvica e é composto por três principais camadas. O Perimétrio é a camada mais externa do útero e é formada principalmente por uma serosa, constituída de mesotélio e tecido conjuntivo. O Miométrio é a camada subjacente ao perimétrio, é formada por musculatura do tipo lisa e é responsável pelas contrações do útero no momento do parto e da menstruação. O Endométrio é a camada mais interna do útero e é o local de implantação do embrião (GARTNER & HIATT, 2007).

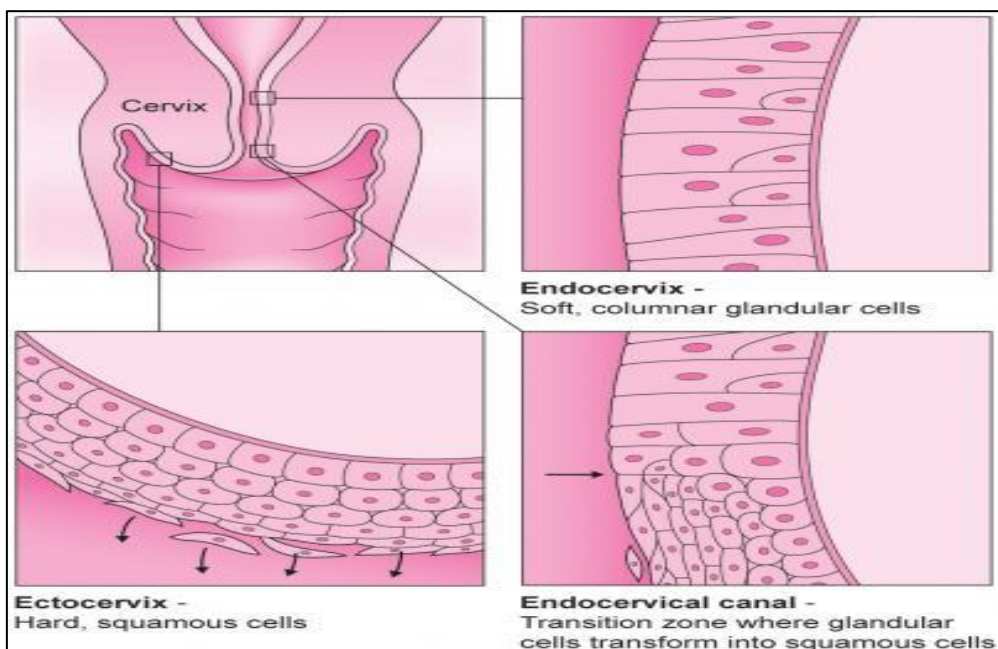
O colo uterino é a porção fibromuscular inferior do útero. É de formato cilíndrico ou cônico e mede 3 cm a 4 cm de comprimento e 2,5 cm de diâmetro. É sustentado pelos ligamentos cardinais e uterossacrais, que se estendem entre as porções laterais e posteriores do colo uterino e as paredes da pelve óssea. A metade inferior do colo uterino, denominada de porção vaginal, se projeta na parede anterior da vagina e a metade superior permanece acima da vagina. A porção vaginal se abre na vagina através de um orifício denominado de orifício cervical externo (IARC, 2015).

A morfologia do órgão pode apresentar variações no seu volume e dimensões, dependendo de fatores intrínsecos como idade da mulher, paridade e estado hormonal (BRANDÃO et alli.;2006). Em mulheres que já pariram, é

volumoso e o orifício cervical externo apresenta-se como uma fenda larga, entreaberta e transversa. Em mulheres nulíparas, o orifício cervical externo assemelha-se a uma pequena abertura circular no centro do colo uterino. A porção supravaginal se junta ao corpo muscular do útero ao nível do orifício cervical interno (CAMBRUZI et al., 2006).

A porção do colo que se encontra na parte externa do orifício cervical externo é denominado de ectocérvix. Esta é a porção do colo uterino que é facilmente visível ao exame especular. A porção proximal ao orifício cervical externo é denominada de endocérvix e o orifício cervical externo precisa ser distendido ou dilatado para que se veja esta porção do colo uterino (CAMBRUZI et al., 2006; GUIMARÃES, 2012). A endocérvix e a ectocérvix encontram-se visualizados na figura 1.

Figura 1. Células cervicais do colo uterino.



Fonte: HALBE (1993).

O canal endocervical, que atravessa a endocérvix, conecta a cavidade uterina à vagina e se estende do orifício cervical interno ao externo, onde desemboca na vagina. Ele varia de comprimento e largura dependendo da idade e estado hormonal da mulher. É mais amplo em mulheres em idade reprodutiva, quando mede 6-8 mm de largura (IARC, 2015).

O espaço ao redor do colo uterino na cavidade vaginal é denominado de fundo de saco vaginal. A parte do fundo de saco entre o colo uterino e as paredes vaginais laterais é denominada de fundo de saco lateral; as porções entre as paredes anterior e posterior da vagina e o colo uterino são denominadas de fundo de saco anterior e posterior, respectivamente (LOPES, 2011; IARC, 2015).

O colo uterino é recoberto por epitélios escamoso e colunar estratificados não-queratinizados. Esses dois tipos de epitélio encontram-se na junção escamocolunar, a qual pode ser visualizada na figura 2 (IARC, 2015).

Figura 2. Localização da junção escamocolunar (epitélios da zona de transformação).



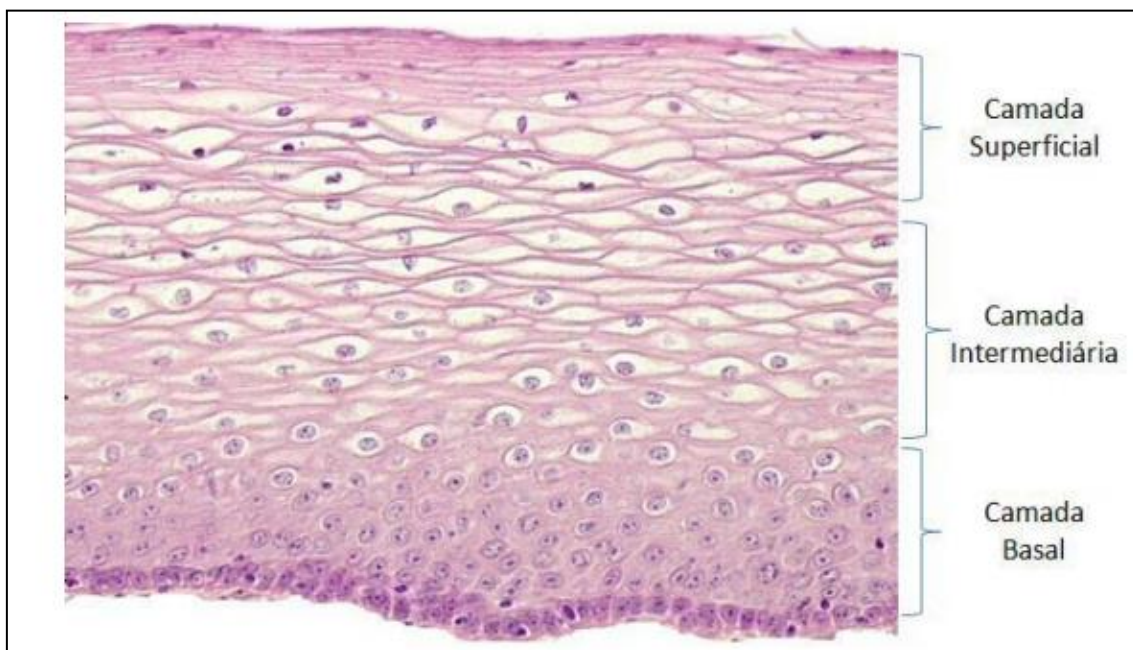
Fonte: Guimarães (2012).

Com relação à parte interna, apresenta-se revestido por mucosa de epitélio pavimentoso estratificado na sua parte intravaginal e mucosa glandular

constituída por epitélio cilíndrico simples, por meio de células mucíparas e ciliadas, revestindo o canal cervical (SOUSA & FRANCO, 2014).

O epitélio estratificado está dividido em três estratos distintos (Figura 3): a camada de células profundas, constituída por dois tipos de células: células pequenas - arredondadas, conhecidas como camada basal, e as parabasais, um pouco maiores, com núcleos grandes e vesiculosos; a camada intermediária, com células poligonais, citoplasma rico em glicogênio e núcleos de tamanho intermediário; e as células superficiais, orangiófilas, de núcleos picnóticos, tanto mais picnóticos quanto mais maduro o epitélio (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2006).

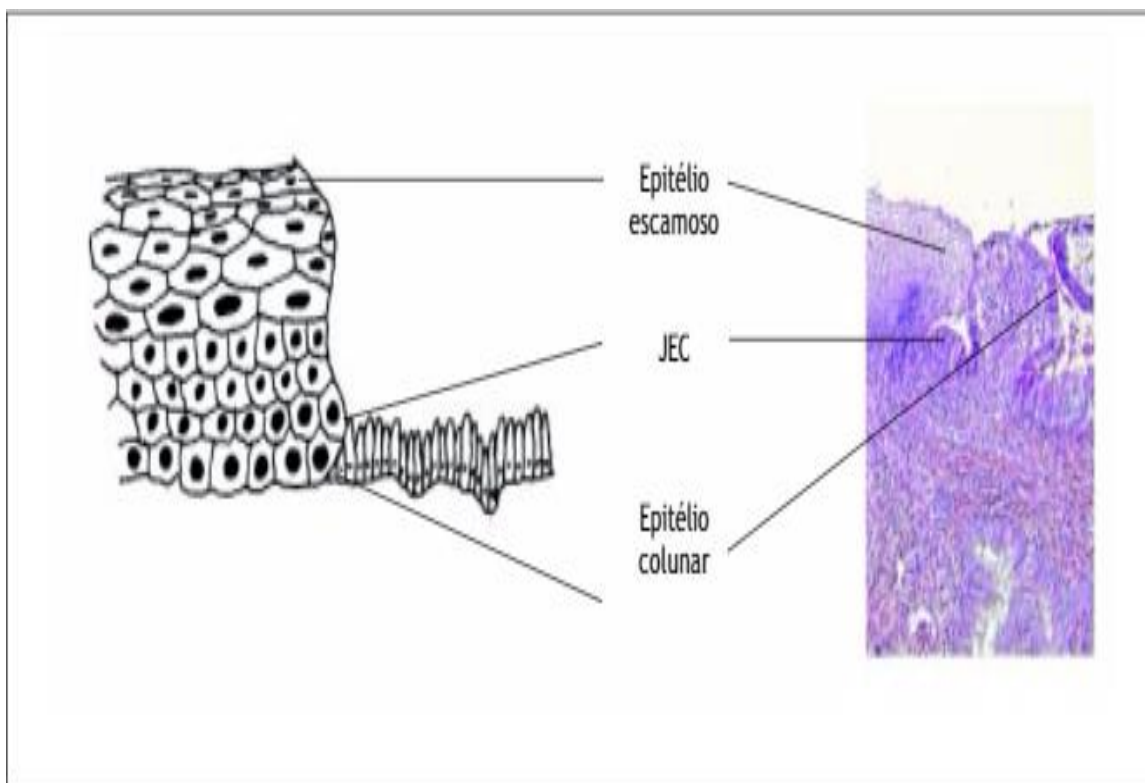
Figura 3. Histologia do epitélio cervical uterino apresentando as três classes de células epiteliais: células superficiais, células intermediárias e células profundas.



Fonte: Stevens (2007)

O epitélio glandular ou colunar apresenta uma camada única de células, com núcleo situado na parte basal do citoplasma, algumas delas ciliadas. Esse epitélio dispõe-se, sob a camada cilíndrica, de células com características embrionárias, chamadas de subcilíndricas ou de reserva, responsáveis pelo processo de metaplasia (GARTNER & HIATT, 2007). Os epitélios encontram-se separados do tecido conjuntivo subjacente por uma camada de substância extracelular, a membrana basal, importante no estudo e prognóstico das neoplasias cervicais (SOUSA & FRANCO, 2014). A figura 4 apresenta os epitélios colunares e escamoso unidos pela junção escamocolunar.

Figura 4. A junção escamocolunar e o encontro do epitélio escamoso com o epitélio colunar da cérvix do colo uterino



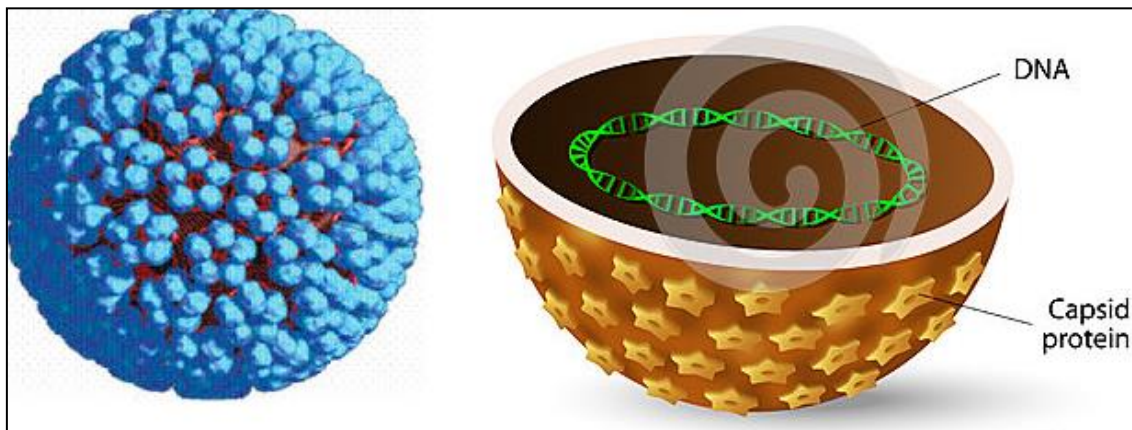
A junção escamocolunar compreende o encontro entre os dois tipos de revestimento epiteliais do colo uterino e apresenta topografia variada, podendo encontrar-se ora evertida, ora para dentro do canal cervical, levando em consideração a faixa etária, paridade, anticoncepção hormonal, traumatismos, infecções, entre outros (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2006). A zona de transformação representa a área de transição entre dois epitélios e, em condições normais, é responsável pela transformação do epitélio colunar em estratificado pavimentoso, através da hiperplasia da camada subcilíndrica (GARTNER & HIATT, 2007).

Durante essa transformação, muitas vezes partes do epitélio glandular original são recobertas por epitélio metaplásico, que, ao amadurecer, sepulta glândulas com atividade secretora, formando estruturas conhecidas como cistos ou ovos de Nabott, ou deixam pérvios orifícios glandulares soltos no meio de epitélio escamoso, fazendo-nos lembrar que aquela área já foi sítio de epitélio metaplásico anteriormente (SOUSA & FRANCO, 2014).

4.2. Os Papilomavírus Humanos (HPV) e o câncer de colo uterino (CCU)

Os Papilomavírus Humanos (HPV) são vírus da família Papillomaviridae. Eles infectam células epiteliais e têm a capacidade de causar lesões na pele ou mucosas (figura 5) (PAULA, 2006).

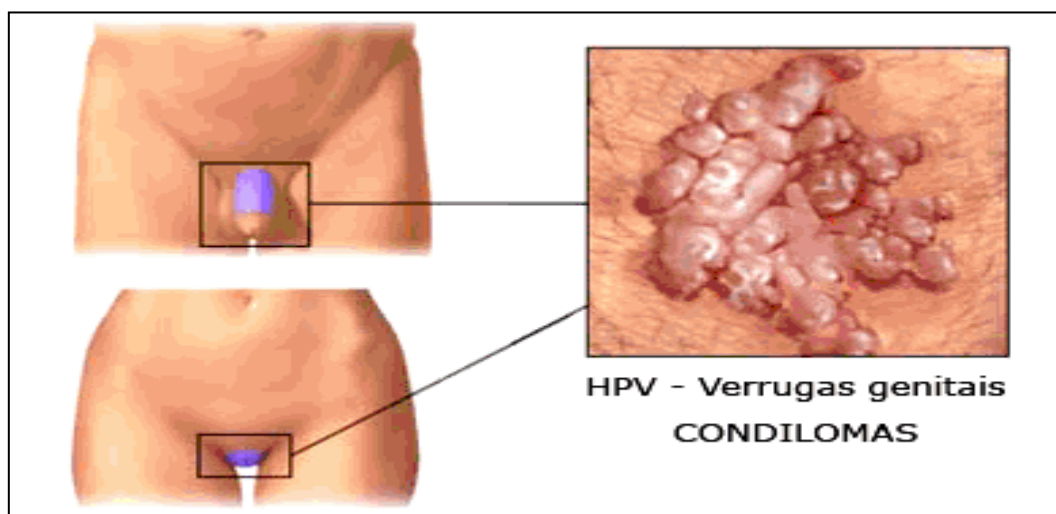
Figura 5. Representação esquemática do HPV.



Fonte: Guimarães (2012).

Causam diversos tipos de lesões como a verruga comum e a verruga genital ou condiloma (Figura 6). Podem ser classificados em dois grupos: os de alto risco (dentre os principais subtipos 16,18, 33 e entre outros) e os de baixo risco oncogênico (dentre os principais subtipos temos o 6 e 11), segundo sua relação com a gênese do câncer, (CAMBRUZI et alli; 2006; PAULA, 2006).

Figura 6. Verrugas genitais ou condilomas.



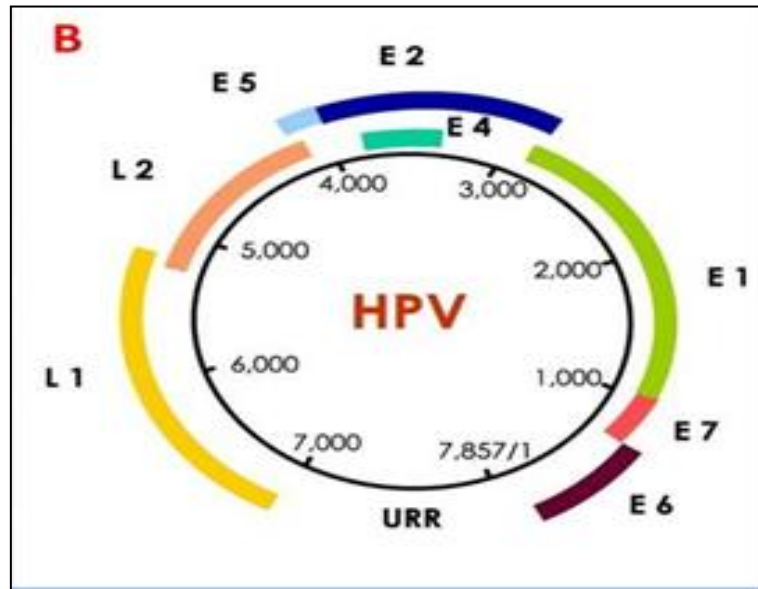
Fonte: Kavati (2012).

O HPV é um vírus constituído por ácido desoxirribonucleico (DNA) de cadeia dupla e de pequena dimensão, com aproximadamente 8000 pares de bases. Estes vírus têm convivido com a espécie humana há milhares de anos, passando por poucas modificações genéticas (TRISTRAM & FIANDER, 2007).

O vírus é constituído por uma cápsula proteica icosaédrica, contendo o genoma viral de DNA circular. Como estes vírus não possuem envelope, são de certa forma estáveis e permanecem com capacidade infecciosa por meses em ambientes úmidos (CASTELLSAGUE, 2008).

O genoma do HPV é constituído por 8 genes e pode ser dividido em 3 regiões: região inicial, região tardia e região de controle de comprimento (RCC), que regula as transcrições que acontecem nas regiões inicial e tardia, agindo de forma a controlar a produção de proteínas e partículas virais (SOLIMAN et al., 2006; TRISTRAM & FIANDER, 2007). A região inicial é a responsável por realizar a codificação das funções de regulação que estão envolvidas na persistência do genoma, replicação do DNA e ativação do ciclo de vida lítico (TRISTRAM & FIANDER, 2007). O genoma do HPV encontra-se representado na figura 7.

Figura 7. Representação esquemática do genoma do HPV, constituído por genes que codificam proteínas precoces (E: Early) e proteínas tardias (L:Late) e por uma região regulatória não traduzida (LCR).



Fonte: Kavati (2012)

O HPV utiliza extensivamente as proteínas do hospedeiro para replicação e manutenção do seu genoma. Existem 6 proteínas que são codificadas na fase inicial da infecção contendo os genes virais, sendo denominadas de oncoproteínas (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), além de duas oncoproteínas expressas na fase tardia da infecção (L1 e L2) (KAVATI, 2012).

Estudos recentes demonstram que determinadas proteínas causam, por meio de inúmeros mecanismos, a interrupção do controle do ciclo celular, fazendo com que elas tenham um grande potencial de transformação oncogênica e imortalização, importantes na iniciação e progressão de tumores (SOLIMAN et al., 2006; WANG, 2007).

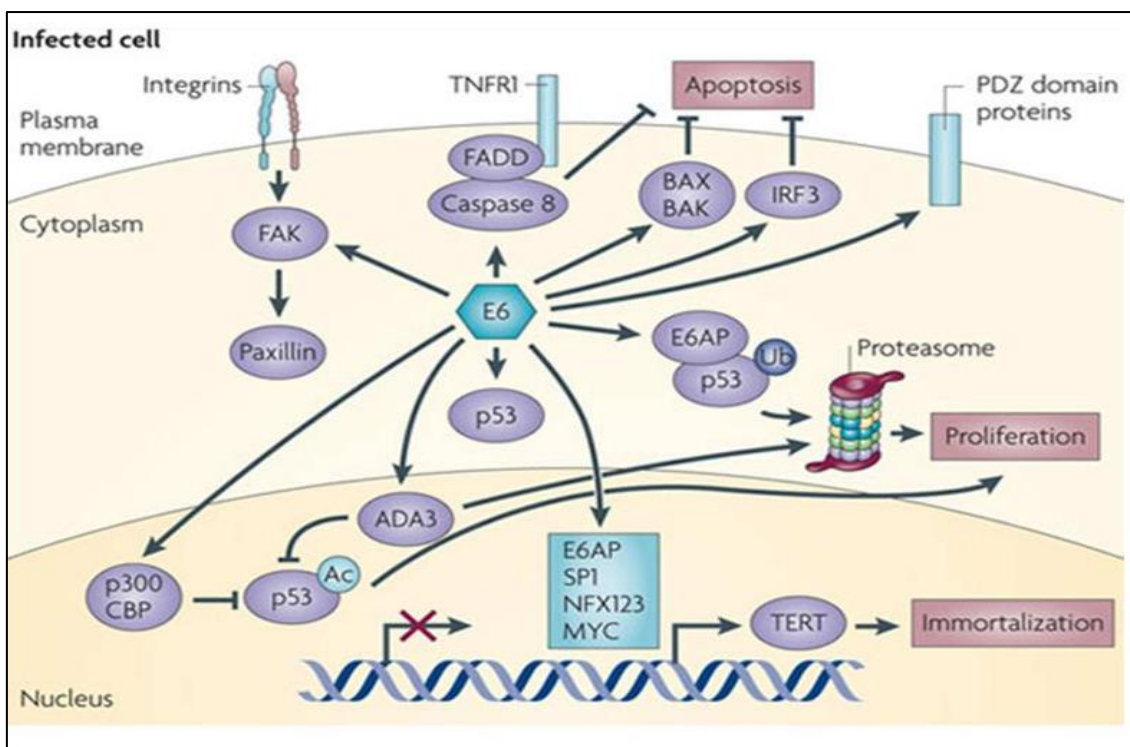
Dentre todas as proteínas codificadas pelo HPV, E1 e E2 são as de principal importância para a replicação do DNA viral, pois a proteína E1 tem atividade helicase-ATPase, que auxilia na abertura das fitas do DNA viral

enquanto que a proteína E2 tem como uma de suas funções auxiliar no recrutamento específico de E1 para o DNA viral (TYRING, 2006). A proteína E4 age com cinco aminoácidos codificados da proteína E1 originando a proteína E1^{E2}, que por sua vez age facilitando a saída de partículas virais maduras da célula hospedeira, o que permite ao vírus a infecção de novas células (WANG, 2007).

OS genes E5, E6 e E7 codificam oncoproteínas que desempenham papel fundamental na patogênese do HPV, pois agem permitindo a replicação do vírus, imortalização e transformação das células hospedeiras. A região tardia é constituída por cerca de 40% do DNA viral, envolve dois genes L1 e L2, que codificam a proteína principal e secundária do capsídeo viral (KIVATI, 2012; TYRING, 2006).

Os resultados de interação da oncoproteína E6 com inúmeras proteínas diferentes medeiam a apoptose, regulam a transcrição, a estabilidade cromossômica, organização epitelial, diferenciação, adesão célula-célula, e controle da proliferação de células infectadas (KIVATI, 2012; WANG, 2007). Algumas dessas interações podem ser visualizadas na figura 8.

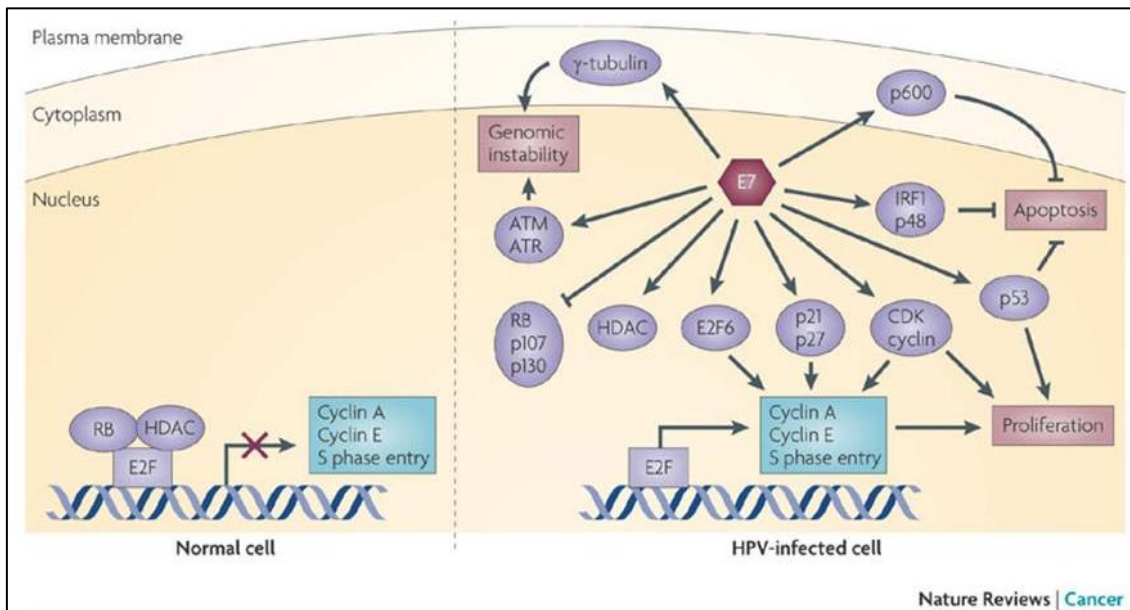
Figura 8. Proteínas celulares e vias de sinalização que podem ser afetadas pela oncoproteína E6 de HPVs de alto risco.



Fonte: Kavati (2012).

A oncoproteína E7 (figura 9) de HPVs de alto risco atuam de diversas maneiras sobre diferentes processos celulares através de sua interação com proteínas-alvo (TYRING, 2006). Agem reprogramando o ciclo celular, induz instabilidade genômica por meio do acúmulo de erros do DNA, inibe apoptose, induz a proliferação e transformação maligna das células, causando a imortalização (KAVATI, 2012).

Figura 9. Efeitos da oncoproteína E7 de HPV em diferentes processos celulares



Fonte : Kavati (2012).

A principal forma de transmissão do HPV é por meio do contato direto com os órgãos genitais durante a prática sexual com um parceiro infectado. O HPV pode ser transmitido ainda por meio de relações anais ou sexo oral (HAGER, 2009).

Gestantes infectadas pelo HPV podem transmitir o vírus para o feto durante a gestação ou no momento do parto. Material obtido da cavidade oral demonstrou que o HPV é positivo em crianças menores do que dois anos e adolescentes com 13 anos ou mais (LOPES, 2011). Em outro estudo, encontrou-se baixo risco de transmissão da infecção perinatal, da mãe para o feto, embora não se possa afastar esta via de transmissão (KAVATI, 2012).

Tanto o homem como a mulher está envolvido na infecção e ambos podem ser portadores assintomáticos do HPV. Assim, os fatores de risco encontram-se altamente relacionados ao comportamento sexual, número de

parceiros, novos parceiros, comportamento de risco do parceiro e idade média da primeira relação sexual (CASTELLSAGUE, 2008; HAGER, 2009).

4.3. Programa de rastreamento do câncer de colo uterino

No Brasil, a Campanha Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino foi o primeiro programa de detecção e prevenção do câncer de colo uterino realizado com abrangência nacional. O Governo Brasileiro, incentivado pela Conferência Mundial de Mulheres realizada na China em 1995, desenvolveu um Programa Nacional de Rastreamento do Câncer do Colo Uterino, chamado de Programa Viva Mulher. O projeto-piloto deste Programa foi implantado em cinco municípios representando cidades de cada região do Brasil, e em um Estado (Sergipe) (PAULA, 2006). Segundo Diz & Medeiros (2009), a primeira fase de intensificação do Programa Viva Mulher ocorreu em 1998, dando origem à Campanha Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino, na qual 5.398 municípios brasileiros foram envolvidos.

O CCU é uma doença cuja evolução é lenta. O período de evolução de uma lesão cervical inicial para a forma invasiva e, por conseguinte, maligna é em média de aproximadamente 20 anos (TRISTRAM & FIANDER, 2007). Este período relativamente longo permite que ações preventivas sejam aplicadas e alterem o quadro epidemiológico da doença. Estas ações se fazem por meio da educação popular, detecção e diagnóstico precoces e tratamento das lesões cervicais precursoras. Agindo de forma precoce, torna-se possível alterar a história natural da doença, proporcionando a diminuição de sua morbidade e mortalidade.

Segundo Sousa & Franco (2014), o diagnóstico precoce do câncer do colo uterino permite o rastreamento, ou screening, das lesões de colo em suas fases iniciais antes de se tornarem lesões invasivas através de um método de detecção conhecido como colpocitologia oncológica ou exame de Papanicolaou. O êxito no rastreamento do câncer de colo uterino e de suas lesões precursoras dependerá, além de outros fatores, da acuidade diagnóstica do exame colpocitológico, ou seja, de sua precisão em diagnosticar corretamente os casos verdadeiros de lesões cervicais neoplásicas e pré-neoplásicas (sensibilidade) e aqueles casos que não apresentam qualquer tipo de alteração epitelial (especificidade) (PAULA, 2006; GUIMARÃES, 2012).

A citologia cervical, juntamente com a colposcopia e a histologia do colo uterino, forma o conjunto diagnóstico na busca por patologias cervicais. A citologia convencional, introduzida na década de 1940 por Papanicolaou, reduziu a incidência e a mortalidade por câncer de colo uterino (GOMES NETO, 2013).

O exame citológico é uma das grandes ferramentas para auxiliar o profissional da saúde no diagnóstico, prognóstico e na tomada de decisões referentes a diversos casos clínicos (GUIMARÃES, 2012). A grande maioria dos exames citológicos deve ser confirmada por exame histopatológico, tendo em vista a possibilidade do material colhido ser pouco representativo, havendo também restrições quanto à avaliação prognóstica, pois tal exame verifica somente as características de células isoladas ou em blocos, ao passo que o exame histopatológico permite avaliar a arquitetura do tecido como um todo, ou seja, a interrelação entre células, demonstrando grau de invasividade e avaliação de margens cirúrgicas (PINHEIRO, 2015).

O exame de Papanicolaou ou colpocitologia oncológica tem sido considerado um método altamente confiável para detectar as lesões cervicais. A sensibilidade do teste já foi descrita como sendo próxima de 99,8% (SOUSA & FRANCO, 2014). Além de sua acuidade diagnóstica, o exame de Papanicolaou é considerado um método de baixo custo, simples e de fácil execução. Estas características o tornam um método amplamente utilizado em programas de controle do câncer cervicouterino (LOPES, 2011).

Algumas medidas podem ser utilizadas para melhorar a qualidade do exame colpocitológico e, dessa forma, elevar sua capacidade diagnóstica. Uma dessas medidas é medir o erro do teste, ou seja, determinar a taxa de falsos negativos e falsos positivos detectados pelo teste de Papanicolaou (GILLISON et al., 2008; BAYAS & MUNHOZ, 2008).

Essas taxas representam importantes indicadores de acuidade diagnóstica do exame colpocitológico, além da sensibilidade e especificidade, e podem ser determinadas por meio da correlação cito-histopatológica, ou seja, comparando-se os resultados dos exames citológicos com os resultados dos exames histopatológicos (e vice-versa), observando, assim, se há concordância entre estes dois métodos (HERZORG et al., 2008; CASTELLSAGUE, 2008).

Vários trabalhos têm utilizado o processo de correlação cito-histopatológica como uma forma de verificar a acuidade diagnóstica do exame de Papanicolaou (GOMES NETO, 2013; BAYAS & MUNHOZ, 2008).

Não obstante, a concordância dos métodos utilizados no diagnóstico das lesões cervicais é importante na conduta terapêutica utilizada no combate à neoplasia, pois age evitando o tratamento cirúrgico para os casos iniciais diagnosticados pela colpocitologia, antes destes serem confirmados por outros métodos, observando assim a possível correlação entre eles para então prosseguir ou não com o tratamento (HERZORG et al., 2008; CASTELLSAGUE, 2008).

Portanto, segundo Sousa & Franco (2014) a colpocitologia, apesar de não ser dada como diagnóstico final, é de grande importância junto aos demais métodos no rastreamento do câncer cérvico-uterino e de suas lesões precursoras, como também no auxílio à orientação do tratamento a ser seguido.

4.4. Vacinas contra o HPV

Vários ensaios clínicos grandes e recentes provaram a eficácia e segurança das vacinas profiláticas contra o HPV, como também a sua capacidade de produzir títulos muito altos de anticorpos que agem proporcionando imunidade de longo período de duração contra a infecção pelos genótipos incorporados, e contra as condições pre-malígnas causadas por estas infecções (HERZORG et al., 2008; BAYAS & MUNHOZ, 2008).

Dessa forma, estas novas vacinas têm o poder de prevenir muitas infecções ocasionadas pelo HPV. O CCU é a causa de uma quantidade significativa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, o que torna crucial

a implementação das vacinas profiláticas contra o HPV para preveni-lo (HERZORG et alli., 2008).

Existem na atualidade cerca de 150 subtipos do HPV, dos quais nem todos são capazes de provocar tumores malignos. Destes 150 tipos, doze deles são responsáveis por provocar verrugas genitais, sendo os subtipos HPV-6 e HPV-11 os mais comuns, respondendo por 90% dos casos. Outros quinze tipos de HPV estão envolvidos no câncer de colo de útero, pênis, ânus e orofaringe, sendo os subtipos HPV-16 e HPV-18 os mais perigosos (ZARDO et alli.;PINHEIRO, 2015).

Com relação ao câncer, cerca de 70% dos casos são provocados pelo HPV-16 ou pelo HPV-18, sendo este o motivo pelo qual esses dois subtipos são os alvos preferenciais das vacinas atualmente disponíveis (PINHEIRO, 2015; SCHILLER et all.,2008).

Existem atualmente dois tipos de vacinas disponíveis contra o papiloma vírus: a vacina profilática e a vacina terapêutica. A vacina profilática age estimulando o desenvolvimento da resposta imunológica humoral, a qual ocorre após contato com as chamadas partículas semelhantes a vírus ou vírus-like particles (VLP), que são estruturas em forma de vírus, contudo sem conter o DNA viral. Tal fato justifica sua maior efetividade em pacientes que nunca entraram em contato com o papiloma vírus (HERZORG et alli., 2008; ZARDO et alli.;2014).

A presença dos VLP estimula a produção de anticorpos, que serão liberados pela mucosa genital com o objetivo de combater de forma precoce o

HPV, evitando dessa forma o quadro infeccioso. Atualmente, duas vacinas profiláticas contra o HPV estão em comercialização (figura 10): a vacina bivalente contra os vírus 16 e 18 (Cervarix®) e a vacina tetravalente contra os vírus 6, 11,16 e 18 (Gardasil®) (HERZORG et all., 2008; PINHEIRO, 2015).

Figura 10. Vacinas utilizadas no tratamento contra o HPV.



Fonte: Gillison et all. (2008).

Já a vacina terapêutica estimula o desenvolvimento da resposta imune celular, ao sensibilizar células imunocompetentes para atuar no combate à infecção viral. São confeccionadas a partir de peptídeos, proteínas recombinantes, DNA de plasmídeos ou células dendríticas (MUNHOZ et alli., 2008).

A vacina contra o HPV foi desenvolvida tendo como objetivo promover a redução do número de casos de câncer do colo de útero nas mulheres. Porém, por ser uma causa importante de câncer peniano e anal, correspondendo a cerca de 40% dos casos, a vacinação contra o HPV também pode ser realizada em homens (GILLISON et alli., 2008).

Atualmente, indica-se a administração da vacina quádrupla contra o HPV para homens e mulheres entre 9 e 26 anos. Do ponto de vista de saúde pública, no entanto, a vacinação em massa da população é realizada de maneira diferente. Como câncer de pênis ou ânus são tumores muito menos comuns que o câncer de colo uterino, e tendo em vista a vacina contra o HPV tem seu efeito mais eficaz se tomada por pessoas que nunca foram expostas ao HPV, de preferência crianças que ainda não iniciaram a sua vida sexual, em muitos países, incluindo o Brasil, o calendário vacinal só indica a vacinação em meninas entre 9 e 13 anos de idade (GILLISON et alli., 2008; PINHEIRO, 2015).

Quando tomada ainda na infância, antes do início da atividade sexual, a vacina tem uma eficácia de quase 100% na prevenção de tumores malignos do colo do útero provocados pelos subtipos 16 e 18. Quando administrada em mulheres mais velhas, com vida sexual já ativa e, portanto, com maior risco de já terem sido previamente expostas ao HPV, a eficácia cai para 44%. Nos homens nunca expostos ao HPV, a eficácia da vacina é um pouco mais baixa que nas mulheres, chegando aos 90% (PINHEIRO, 2015; STANLEY, 2008; GILLISON et alli., 2008). Atualmente, ainda não é possível prever por quanto tempo a vacina confere imunidade. Como as vacinas são relativamente novas no mercado, a maioria das pessoas sob estudo ainda estão poucos anos sobre a sua influência (GILLISON et alli., 2008).

A falta de estudos por um longo período de rastreamento torna impossível definir a eficácia da vacina em longo prazo e a extensão do estágio de imunidade, persistindo a necessidade de rastreio (STANLEY, 2008). Assim

a monitorização contínua torna-se essencial para evitar eventuais falhas na vacinação, bem como para controlar a substituição ou ocorrência de tipos de HPV mutantes. Dessa forma, todas as mulheres sexualmente ativas que foram vacinadas devem ser corretamente rastreadas pelo CCU (com exame citológico ou testes para HPV de acordo com protocolos específicos existentes) (BAYAS et alli.,2008).

A vacinação quando feita em mulheres que já estejam infectadas com o HPV-16 ou HPV-18 aparentemente não causa danos, mas também não apresenta nenhum efeito benéfico sobre a atual infecção. É importante salientar que a vacina serve para prevenir o HPV e não para tratá-lo (PINHEIRO, 2015).

4.5. Os benefícios da vacinação de acordo com as faixas etárias específica

O fato do CCU apresentar uma evolução lenta para que a lesão cervical inicial se torne uma lesão maligna é essencial para que sejam abordados meios preventivos que evitem a progressão da doença (MACHADO, 2015; SOUSA & FRANCO, 2014; LOPES, 2011; ZARDO et alli., 2014).

De acordo com a literatura consultada, o rastreamento preventivo por meio principalmente do exame colpocitológico ou Papanicolaou consiste em um dos principais meios para controle do HPV (PAULA, 2006; DIZ & MEDEIROS, 2009; GUIMARÃES, 2012; SOUSA & FRANCO, 2014; PINHEIRO, 2015).

A prevenção por meio do rastreamento citológico, medidas educativas e vacinação contra o HPV consistem nas melhores formas de se abordar o vírus e suas variantes (PINHEIRO, 2015; SCHILLER et al., 2008; ZARDO et al., 2014; GILLISON et al., 2008; MUNHOZ et al., 2008; BAYAS et al., 2008; HERZORG et al., 2008).

Existem estudos científicos que comprovam a a eficácia da vacina contra o HPV. Podemos destacar 2 deles (PINHEIRO, 2015; MUNHOZ et al., 2008). O estudo **The FUTURE II trial** foi publicado na revista *New England Journal of Medicine*, com 12.000 mulheres de 15 a 26 anos, duplo cego, randomizado, multicêntrico e controlado por placebo. A vacina quadrivalente apresentou 98% de eficácia na prevenção de casos de NIC 2, NIC 3, adenocarcinoma in situ ou câncer de colo de útero. O estudo **The FUTURE 1 trial** foi Também publicado na revista *New England Journal of Medicine*. Estudo com 5.455 mulheres de 16 a 24 anos, duplo cego, randomizado, multicêntrico e controlado por placebo. A vacina quadrivalente foi 100% efetiva na prevenção de verrugas anogenitais, neoplasias vulvar e vaginal, NIC1, NIC 2, NIC 3 e adenocarcinoma in situ.

A introdução de vacinas se tornou fundamental para ampliar o escopo de atuação nos campos preventivos contra o HPV (GILLISON et al., 2008). A maior eficácia do efeito das vacinas será comprovada quando estudos em longo prazo com relação ao rastreamento e efeito das vacinas forem realizados.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HPV apresenta-se como fator etiológico de diversas patologias com alto nível de prevalência, e sendo assim, é responsável por altas taxas de mortalidade e morbidade em todo o mundo, trazendo como consequência elevados custos para a sociedade.

A prevenção primária por meio da vacinação, e a prevenção secundária por meio do rastreamento do CCU são duas estratégias importantes para reduzir a incidência e a mortalidade desta patologia. Espera-se que por meio da vacinação seja possível oferecer uma forma custo-efetiva adequada de reduzir a sua mortalidade e incidência.

A introdução desta medida profilática como uma intervenção de saúde pública é um processo complexo, que depende da percepção da relevância da vacinação contra o HPV, como também do seu impacto na saúde da população.

Sendo assim, associar a vacinação aos programas de rastreio já existentes e às campanhas educativas para todas as faixas etárias possibilitará a eliminação virtual dos casos de CCU.

REFERÊNCIAS

BAYAS,J.M; COSTAS,L; MUNHOZ,A. **Cervical câncer vaccination indications.** Gynecologic oncology. Pubmed. 2008.

BRANDÃO, R.S; MURTA, C.G.V; MORON, A.F; MATAR, F; PIRES, C.R; GUERZET, E.A.Ultra-sonografia tridimensional do colo uterino na gestação: perspectivas. Radiol Bras 2006; 39(4): 305–308.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Controle de Câncer de Colo de Útero.** Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/conceito_magnitude. Acessado em 29 de dezembro de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA; 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas para 2016.** Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp>. Acesso em 18 de maio de 2016.

CAMBRUZI, E; ZETTLER, C.G; PEREIRA, C.A.O. Adenocarcinoma endocervical em Porto Alegre e região metropolitana: morfologia e prevalência. Revista AMRIGS, Porto Alegre, 49 (1): 27-33, jan.-mar. 2006.

CASTELLSAGUE, X. **Natural History and Epidemiology and HPV infection and cervical cancer.** Obstetrics Gynaecology. Pubmed, 2008.

CASTRO,J. M.A; VERA,C. L.M; POSSO,V. H.J. **Epidemiología del cáncer de cuello uterino: estado del arte.** Rev Colomb Obstet Ginecol 2006; 57:182-9.

DIZ, M.P.E; MEDEIROS, R.B. Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. Rev Med (São Paulo). 2009 jan.-mar.;88(1):7-15.

FONSECA, L.A.M; RAMACCIOTTI, A.S; ELUF NETO, J. **Tendência da mortalidade por câncer de útero no município de São Paulo entre 1980 e 1999**. Cadernos de Saúde Pública. 2006; 20:136-42.

GARTNER, L.P; HIATT,J.L. **Tratado de histologia em cores**. Rio de Janeiro. Elsevier, 2007).

GILLISON, M.L; CHATURVEDI, A.K; LOWY, D.R. **HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women**. Cancer. 2008;113(10 Suppl):3036-46.

GOMES NETO, L.M. **Câncer de colo uterino: desenvolvimento, prevenção, tratamento e diagnóstico**. / Lisley Marlete de Queiroz Gomes Neto. - Recife: [s.n.], 2013.

GUIMARÃES, A, S. **Utilizando Características Morfológicas de Tecidos Histológicos para Auxílio ao Diagnóstico de Câncer de Colo Uterino**. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Dissertação de Mestrado. Ribeirão Preto, São Paulo, 2012.

HAGER, W.D. **Human papillomavirus infection and prevention in the adolescent population**. Journal of pediatric and adolescent gynecology. Pubmed, 2009.

HERZORG,T.J; VALLERIA, A; SMITH,J.S; WHIGHT,J.D. **Clinical indications for human papillomavirus vaccination**. Clinical ovarian cancer. 2008.

IARC. Agencia Internacional de Rastreamento de Câncer. **Anatomia do colo uterino**. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=1>. Acessado em 20 de maio de 2015.

KAVITI,E.A. **Interação de oncoproteínas virais E6 e E7 de HPV16/18 com alvos celulares potenciais para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas**. Dissertação de Mestrado em Biotecnologia da USP, São Paulo, 2012.

LOPES, J.K.C. **O envolvimento do papilomavírus humano (HPV) no desenvolvimento do câncer de colo uterino**. São Paulo, 2011.

MACHADO, L.M. **HPV, câncer do colo uterino e seus fatores de risco para o acometimento.** Trabalho de conclusão de curso. Faculdade de Boa Viagem. Recife, 2015.

MUNHOZ, N; FRANCO, E.L; HERRERO, R; ANDRUS, J.K; DE QUADROS, C; GOLDIE, S.J. **Recommendations for cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean.** Vaccine. 2008;26 Suppl 11:L96-L107.

OLIVEIRA, M. D. C. Vacina contra o câncer do colo do útero HPV, 2008.

PAULA, A.F. Câncer **cérvico-uterino: ameaça (in) evitável?** Rev. Enferm. UERJ. Rio de Janeiro, v.14, p.123-9, 2006.

PINHEIRO, P. **Eficácia da vacinação contra o HPV: EFEITOS E INDICAÇÕES.** Disponível em: <http://www.mdsaude.com/2014/02/hpv-vacina.html>. Acessado em 20 de maio de 2015.

PINHO, A.A; MATOS, M.C.F.I. **Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Rio de Janeiro, v. 38, n. 3, p. 225-231, 2002.

SILVA, T.T; GUIMARÃES, M.L; BARBOSA, M.I.C; PINHEIRO, M.F.G; MAIA, A.F. **Identificação de tipos de papilomavírus e de outros fatores de risco para neoplasia intra-epitelial Cervical.** Revista Brasileira de Ginecologia Obstetria. 2006 maio;28(5):285-91.

SCHILLER, J.T; CASTELLSAGUÉ, X; VILLA, L.L; HILDESHEIM, A. **An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results.** Vaccine. 2008;26 Suppl 10:K53-61.

SOLIMAN, P.T; SLOMOVTS, B.M; WOLF, J.K. **Mechanisms of cervical cancer.** Drug Discovery today: diseases mechanisms. 2006.

SOUSA, A.M. T; FRANCO, T.M.F.F. **Patologias Benignas e Malignas do Colo do Útero.** Disponível em : <http://www.bibliomed.com.br/bibliomed/bmbooks/ginecolo/livro8/cap/cap61.htm>. Acesso em 15 de junho de 2015.

STANLEY,M. **Human papillomavirus vaccines versus cervical cancer screening.** CLINICAL ONCOLOGY. PUBMED, 2008.

TRISTRAM,A; FIANDER, A. **Human papillomavirus.** Obstetrics Gynaecology and Reproductive Medicine. 2007.

TYRING, S.K. **Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response.** J. Am. Acad. Dermatol. Vol. 43, 2006.

WANG, K.L. **Human papillomavirus and vaccination in cervical cancer.** Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. Pubmed, 2007.

ZARDO, G.P; FARAH, F. P; MENDES, F. G, FRANCO, C.A.G.S; MOLINA, G.V.M; MELO, G.M; KUSMA, S. Z. **Vacina como agente de imunização contra o HPV.** Ciência & Saúde Coletiva, 19 (9):3799-3808, 2014.

ZEFERINO, L.C; DERCHAIN, S.F. **Cervical cancer in the developing world.** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006 Jun;20(3):339-54.