

## 1 Introdução

A infecção do trato genital humano pelo Papilomavírus humano (HPV) é a doença sexualmente transmissível (DST) viral mais freqüente na população sexualmente ativa. A verruga ou condiloma acuminado é o resultado de infecção por HPV e tem sido identificada clinicamente por mais de 2000 anos. A etiologia viral destas verrugas foi demonstrada em 1907 por Ciuddo, que induziu a sua transmissão através de um filtrado livre de células. Em 1954, as verrugas genitais foram relatadas como sendo sexualmente transmissíveis com base em evidências de mulheres que as desenvolveram após manterem relações sexuais com seus maridos, quando estes retornavam das guerras naquele período (ARAP, 2000).

O Papilomavírus humano (HPV) é um DNA vírus da família Papovaviridae, capazes de induzir lesões de pele ou mucosa, as quais mostram um crescimento limitado e habitualmente regridem com espontaneidade. Representa o nome de um grupo de vírus que incluem mais de 100 tipos, que em seu processo de transmissão ocorre por meio de relações sexuais (GOMPEL; KOSS, 2006).

Dos tumores malignos sediados nos órgãos genitais da mulher, o câncer do colo do útero é o mais freqüente no surgimento das neoplasias. O câncer do colo do útero ou câncer intra-cervical é caracterizado morfológicamente por alterações celulares em que há progressão gradativa, e quando estas alterações são descobertas através dos exames preventivos ginecológicos, podem tornar-se curáveis quando diagnosticado no início de seu surgimento. A evolução do câncer do colo do útero, na maioria dos casos, se dá de forma lenta, passando por fases pré-clínicas detectáveis e curáveis. Dentre todos os tipos de câncer do colo uterino é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura (GOMPEL; KOSS, 2006).

Uma marcante característica do câncer do colo do útero é a sua consistente associação, em todas as regiões do mundo, com o baixo nível socioeconômico, ou seja, com os grupos que têm maior vulnerabilidade social. São nesses grupos que se concentram as maiores barreiras de acesso à rede de serviços para detecção e tratamento precoce da doença e de suas lesões precursoras, advindas de dificuldades econômicas e geográficas, insuficiência de serviços e questões culturais, como medo e preconceito dos companheiros (GOMPEL; KOSS, 2006).

São considerados fatores de risco de câncer do colo do útero a multiplicidade de parceiros e a história de infecções sexualmente transmitidas (da mulher e de seu parceiro); a idade precoce na primeira relação sexual e a multiparidade. Além desses fatores, estudos epidemiológicos sugerem outros, cujo papel ainda não é conclusivo, tais como tabagismo, alimentação pobre em alguns micronutrientes, principalmente vitamina C, betacaroteno e folato, e o uso de anticoncepcionais (WIRA, 2004).

Atualmente, a teoria mais aceita para a explicação do aparecimento do câncer do colo do útero repousa na transmissão sexual (WIRA, 2004).

Desde 1992, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que a persistência da infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) em altas cargas virais representa o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença. Sabe-se também que a infecção pelo HPV é essencial, mas não suficiente para a evolução do câncer (WIRA, 2004).

Diante do exposto, esta pesquisa teve por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o Papiloma Vírus Humana (HPV), um vírus que acomete uma boa parte da população e que merece um esclarecimento maior devido às conseqüências que ele pode ocasionar com o agravamento das lesões geradas (WIRA, 2004).

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar os aspectos citológicos da infecção gerada pelo papilomavírus humano (HPV)

### **2.2 Objetivos específicos**

- Determinar a importância dos principais tipos do HPV;
- Explicar as principais formas de rastreamento do câncer do colo do uterino;
- Reconhecer os principais tipos de tratamento clínico da infecção pelo HPV.

### 3 Fundamentação teórica

#### 3.1 Papilomavírus humano (HPV)

Os papilomavírus são pequenos vírus pertencentes à família Papovaviridae e podem ser encontrados em epitélios de muitos animais, incluindo aves, répteis e mamíferos, sendo espécie-específico. Seu genoma é composto por uma dupla fita de DNA circular, com aproximadamente 8.000 pares de bases. Diferentes regiões de seu genoma têm sido estudadas, e foram identificadas em função de sua função na replicação viral: são sete regiões ditas precoces (*early regions*) – E1 a E7 – assim chamadas por serem responsáveis por processos iniciais da replicação viral, no controle de sua transcrição e na transformação celular; regiões tardias (*late regions*) – L1 e L2 – responsáveis pelas etapas finais da replicação do vírus, como a síntese de proteínas estruturais do capsídeo; e uma região responsável pela modulação destes processos na célula do hospedeiro, chamada de região longa de controle (*long control region* – LCR) (PINTO *et al.*, 2001).

A infecção pelo HPV tem sido descrita em três formas de apresentação. Na forma latente da infecção, o DNA do HPV é diagnosticado no trato genital feminino por técnicas moleculares, não existindo evidências clínicas, citológicas, colposcópicas ou histológicas desta infecção. Acredita-se que, nesta forma da infecção, o DNA viral encontra-se aparentemente não funcional e replica-se apenas uma vez a cada ciclo celular. Como o vírus não se encontra funcionando nesta forma de infecção, não existem alterações citológicas decorrentes de sua presença. Não são conhecidos os mecanismos pelos quais o HPV permanece neste estado ao invés de estabelecer uma infecção produtiva, na qual seriam observadas as alterações citológicas ou teciduais. Provavelmente fatores imunológicos são determinantes desta condição (PINTO *et al.*, 2001).

Na forma subclínica da infecção, ao invés do HPV produzir um condiloma clássico evidente, a doença caracteriza-se por áreas difusas de hiperplasia epitelial não papilífera. Apesar das diferenças macroscópicas entre o condiloma e esta forma da infecção, ambas são caracterizadas por proliferação da camada germinativa basal, dismaturação do epitélio e alterações citológicas características. A maior

diferença histológica é que o condiloma é francamente papilar enquanto a forma subclínica é plana ou micropapilar (RUSSOMANO, 2000).

A forma clínica da infecção pelo HPV é caracterizada pela presença de lesões exofíticas na região anogenital, que são visíveis a olho nu sem técnicas de magnificação e chamadas de verrugas genitais ou condilomas. O aspecto das lesões é de neofomações sésseis, papilares, múltiplas, com a forma de pequenas cristas, origem do termo vulgar "crista-de-galo". Podem ser brancas ou hiperocrômicas. Estão mais presentes em áreas úmidas expostas ao atrito durante o coito, ou seja, pequenos lábios e vestibulo vulvar, além das regiões anal e perianal. São menos freqüentes no colo uterino e a biópsia neste local é mandatória para diferenciar de doença invasiva (RUSSOMANO, 2000).

Nos anos 70, o HPV que até então era conhecido como indutor dos condilomas acuminados de transmissão venérea, foi associado ao desenvolvimento das neoplasias intra-epiteliais cervicais (NICs), lesões precursoras do câncer invasivo do colo uterino. O pico de maior incidência ocorre na adolescência em mulheres que tiveram sua primeira experiência sexual aos 16 e apresentam maiores chances de desenvolver câncer do que aquelas que iniciaram sua vida sexual após os 20 anos (RUSSOMANO, 2000).

As adolescentes são mais vulneráveis aos fatores de risco, por apresentarem a zona de transformação do colo localizada na ectocérvice, estando assim exposta aos agentes potencialmente associados da neoplasia, tais como múltiplos parceiros sexuais, o não-uso dos métodos contraceptivos e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (PINTO *et al.*, 2001).

### **3.2 Relação infecção pelo HPV e carcinogênese cervical**

Dos tumores malignos sediados nos órgãos genitais da mulher, sem dúvida o câncer do colo do útero é o que se distingue pela maior freqüência. Representa o mais comum dos tumores ginecológicos e que leva à morte grande parte da população feminina em idade útil, social e economicamente ativa, o câncer do colo do útero é responsável pelo desenvolvimento de métodos de pesquisa para o diagnóstico precoce de casos iniciais e de reconhecimento de lesões precursoras, não só de tumores do trato genital feminino, como também de outros órgãos. O acesso fácil ao colo do útero e suas características morfológicas e funcionais

permitiram desenvolver diversas técnicas e interpretações da citologia oncológica, fundamento dos programas de rastreamento de lesões tumorais iniciais ou avançadas (BARE, 2002).

Os conhecimentos adquiridos com os estudos do câncer do colo do útero, ao longo dos anos, têm sido direcionados para outros tumores ginecológicos e tumores de outros órgãos. Na sua maioria, os cânceres cervicais são cânceres em sua fase pré-invasiva, além das avaliações de possibilidade de diagnóstico precoce, com conseqüente redução da mortalidade, as análises de custo-benefício no tratamento de casos avançados e o reconhecimento de sérias alterações físicas e psicológicas, em especial no tocante à sexualidade, fazem com que o câncer do colo do útero seja revestido da maior importância dentre os estudos de neoplasias do aparelho genital feminino (BARE, 2002).

O câncer do colo do útero se desenvolve sem qualquer sintomatologia específica. O tumor geralmente surge como uma doença em estágio precoce e geralmente curável. Desta forma, torna o diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais um acontecimento ocasional em mulheres que se submetem aos exames ginecológicos de rotina ou programas de rastreamento e detecção precoce deste tipo de câncer ginecológico (FOCCHI, 2000).

Como o câncer do colo do útero ocorre em mulheres com atividade sexual, os sintomas mais freqüentes são corrimento vaginal, prurido, irritação na vaginal, dor nas relações sexuais e lesões condilomatosas da vulva e vagina. Os sintomas descritos não decorrem das transformações neoplásicas do epitélio cervical, mas são conseqüência do tipo de atividade sexual desse grupo de risco (freqüentemente exposto a múltiplos parceiros sexuais; com total falta de higiene e portadores de doenças sexualmente transmissíveis (FOCCHI, 2000).

Os primeiros sintomas específicos da doença aparecem somente quando o tumor invade o estroma cervical, provocando ulceração da mucosa e exposição de vasos sanguíneos que se manifestam por sangramentos. No início, estes sangramentos ocorrem apenas durante as relações sexuais e, posteriormente, podem acontecer de maneira casual, levando, nas fases mais avançadas da doença, a hemorragias importantes (FOCCHI, 2000).

As mulheres cuja atividade sexual se inicia na adolescência, que têm numerosos parceiros sexuais, que são portadoras de molesta sexualmente

transmissíveis e tem diversas gestações na juventude, apresentam estatisticamente mais possibilidade de desenvolver um câncer cervical (GOMPEL; KOSS, 2006).

O câncer no colo é, geralmente, de evolução lenta é precedido por lesões intra-epiteliais, chamadas lesões intra-epiteliais malpighianas, displásicas ou NIC. Essas lesões pré cancerosas do colo são caracterizadas histologicamente, por uma desorganização da arquitetura do epitélio malpighiano, por atípicas nucleares (GOMPEL; KOSS, 2006).

A evolução das lesões intra-epiteliais escamosas está relacionada a propriedades citogenéticas inerentes das células alteradas. A classificação das lesões intra-epiteliais escamosas em baixo e alto grau é a que melhor reflete o seu comportamento biológico no que se refere a risco de progressão para carcinoma invasivo (MODOTTI, 2005).

### **3.3 Patogenia de HPV**

A infecção genital por HPV é uma infecção sexualmente transmissível, a inoculação do papilomavírus humano sobrevém durante relação sexual com pessoas contaminadas. A história natural do processo de infecção viral ocorre em diferentes fases, descritas a seguir de acordo com (MODOTTI, 2005).

Inoculação (fase 0) – o vírus penetra no novo hospedeiro através de microtraumatismos. Os vírions então progridem até a camada basal, atravessando a membrana citoplasmática. O genoma viral é transportado para o núcleo, onde é traduzido e transcrito. Duas classes de proteínas são codificadas: proteínas transformadoras, que induzem funções na célula hospedeira, e proteínas reguladoras, que controlam a expressão dos genes virais (MODOTTI, 2005).

Período de incubação (fase I) – o período de incubação do condiloma acuminado varia de 2-3 semanas a 8 meses e parece estar relacionado com a competência imunológica individual (MODOTTI, 2005).

Como o contato sexual não produz verrugas genitais em todos os casos, fica claro que a imunidade celular ou outros fatores locais influenciam decisivamente na transmissão do vírus (ZAMPIROLO, 2007).

Fase precoce (fase II) - três meses após o surgimento das primeiras lesões, tem início uma resposta imune adquirida que pode conter a infecção (regressão) ou ser insuficiente para eliminá-la (fase de expressão ativa) (ZAMPIROLO, 2007).

Durante o estágio de contenção, os condilomas externos regredem espontaneamente em número significativo de indivíduos. No entanto, na maioria dos casos, as lesões focais persistem, embora o surgimento de novos papilomas possa ser interrompido ou parcialmente bloqueado (ZAMPIROLO, 2007).

Fase tardia (fase III) – cerca de nove meses depois após o aparecimento das primeiras lesões, os pacientes podem apresentar dois tipos de situação clínica: (a) os que continuarão em remissão (potencialmente infectantes para seus parceiros sexuais; (b) os que recidivarão, expressando doença ativa (ZAMPIROLO, 2007).

A infecção pelo HPV pode ser dividida em clínica, subclínica e latente. O processo infeccioso clínico é facilmente detectado e causa sintomas característicos, enquanto para os outros tipos de infecção necessitam do uso de métodos como peniscopia, histologia e ainda métodos de detecção do DNA do vírus (ARAP, 2000).

As infecções por HPV podem ser sintomáticas quando a forma clínica é evidenciável, ou assintomáticas (PALO et al. 1996).

As lesões aparecem na forma de verrugas genitais e chamada de condilomas. Surgem em regiões como vulva, colo vaginal e região perianal na mulher e no homem há possibilidade de aparecer na glande e sulco bálano prepucial, menos freqüente podem estar presentes em áreas extragenitais como conjuntivas mucoso-nasal, oral e laríngea (MURTA, 2008).

A infectividade do HPV é alta, estimando-se que 60% dos parceiros de pacientes infectados adquiram o vírus após um único contato sexual. As lesões epiteliais ocorrem em áreas sujeitas a trauma durante o ato sexual, pois é preciso a existência de condições que favoreçam a penetração do vírus

O déficit local da imunovigilância favorece a passagem de infecção latente para a ativa. O intervalo entre a exposição e a evidência clínica varia de 4 a 6 semanas à 8 meses, com média de 3 meses, sendo no trato genital dividido de acordo com autor (MURTA, et al., 2001).

- Clínica – É a forma evidenciável a olho nu;
- Subclínica – É a forma reconhecida apenas com o uso do colposcópico (lente de aumento), após a aplicação de ácido acético 5%;



Latente – É a identificação de seqüências de DNA-HPV com técnicas de hibridização molecular em indivíduos com tecidos clinicamente normais. Em população adulta saudável, sexualmente ativa, o DNA-HPV é identificável com técnicas de biologia molecular (MURTA, et al., 2001).

### **3.4 Imunidade do trato genital inferior**

O sistema imune pode ser visto como órgão que se encontra distribuído pelo corpo fornecendo defesa ao hospedeiro contra patógenos. No sistema imune, diversos compartimentos distintos podem ser definidos, cada qual especialmente adaptado para gerar resposta aos agentes nocivos localizados no órgão. O sistema imune de mucosas é considerado importante compartimento localizado próximo às superfícies, por onde a maioria dos patógenos penetra. As mucosas são particularmente vulneráveis a infecção. Constituem-se em barreiras finas e permeáveis para o interior do organismo em razão de sua atividade fisiológica variada: troca de gases (pulmão), absorção de alimentos (intestino), atividades sensoras (olhos, nariz, boca e garganta) e reprodução (útero e vagina) (JANEWAY *et al.*,2002).

A necessidade de permeabilidade dessas superfícies cria vulnerabilidade óbvia à infecção não sendo surpreendente que a maioria dos agentes infecciosos invada o corpo humano por essas vias (JANEWAY *et al.*,2002).

O trato genital pode ser dividido em dois compartimentos: vagina e ectocérvice, que hospedam flora comensal, e útero e tubas, os quais são estéreis. A esterilidade da endocérvice está relacionada às variações dos níveis hormonais do ciclo menstrual. O epitélio escamoso estratificado da vagina e ectocérvice é necessário para manter barreira mecânica, enquanto que o epitélio colunar da endocérvice pode permitir influxo antigênico. Sofisticada barreira funcional é também mantida pelo muco cervical que apresenta capacidade de filtrar microorganismos (JANEWAY *et al.*,2002).

O sistema imune do trato genital é parte do sistema imunológico relacionada a mucosas, englobando extensa área de cerca de 400 m<sup>2</sup>. Assim como na imunidade sistêmica, o sistema imune relacionado às mucosas também é dividido em

imunidade humoral e celular. Apresenta três níveis de imunidade: o primeiro está relacionado às mucosas, constituindo a barreira do epitélio cérvico-vaginal; o segundo está localizado nos linfonodos regionais e o terceiro é a imunidade sistêmica (JOHANSSON, 2003).

Diferentemente de sítios bem definidos como as placas de Peyer no trato gastrointestinal e dos agregados linfóides na árvore brônquica, têm sido identificadas, na submucosa cérvico-vaginal, especialmente da zona de transformação da cérvix, células plasmáticas e linfócitos com tendência à formação de agregados linfocitários, onde os antígenos seriam capturados e processados (JOHANSSON, 2003).

Dos agregados linfóides, podem ser encontrados linfócitos T CD4 e CD8 e células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas (Ig), a mucosa do trato genital contém células com capacidade de apresentação antigênica, tais como macrófagos e células dentríticas. A grande maioria dos linfócitos intra e sub-epiteliais está localizada na zona de transformação cervical, sugerindo que este sítio apresenta acentuada atividade imunológica. O mecanismo pelo qual é sugerido que os linfócitos intra-epiteliais cervicais seriam, predominantemente, CD8 e os sub-epiteliais CD4 (TIJONG *et al.*, 2001).

No trato genital inferior, a primeira linha de defesa contra qualquer infecção estabelecida é a imunidade humoral através da produção de anticorpos. A população de linfócitos locais é constituída principalmente de linfócitos B, os quais são capazes de desencadear referida resposta. Diversas imunoglobulinas estão presentes nas secreções cérvico-vaginais normais, sendo parte importante na defesa do hospedeiro pelo bloqueio da aderência do agente nas células epiteliais da mucosa (MODOTTI *et al.*, 2005).

Em contraste com outras secreções mucosas do organismo, maior quantidade de Ig G do que Ig A são encontradas no trato genital feminino. Os níveis destas imunoglobulinas apresentam influência hormonal, variando durante o ciclo menstrual; são derivadas do compartimento sistêmico, bem como da produção local (sugere-se que a Ig G local seria derivada do plasma enquanto que a Ig A produzida localmente). No entanto, frente a uma infecção viral ou na presença de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas, a principal resposta imune desencadeada é do tipo celular. A população de linfócitos muda; os linfócitos T citotóxicos e as células

*natural killer* predominam, compondo quase três quartos das células responsivas (TIJONG et al., 2001).

Na fase de reconhecimento antigênico da resposta imune celular, os antígenos devem ser capturados pelas células apresentadoras de antígeno (APC), isto é, as células de Langerhans locais, com intuito da ativação de linfócitos T. Estes linfócitos são células de vital importância na imunidade celular cervical e por não reconhecerem antígenos livres, necessitam de células apresentadoras de antígenos que contenham complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em sua superfície, para que se tornem ativadas (FORTE, 2004).

### **3.4.1 Imunidade direcionada contra o Papilomavírus humano**

A história natural da infecção pelo HPV pode seguir três possíveis rotas: completa eliminação viral após fase aguda, infecção latente e infecção ativa e progressiva. A maioria das mulheres se infecta nos primeiros anos da atividade sexual, por volta dos 15 a 25 anos, sendo comum a infecção repetida e por múltiplos tipos oncogênicos. No entanto, a maioria destas infecções são geralmente transitórias e clinicamente não insignificantes, embora possam desencadear alterações citológicas e histológicas temporárias (aproximadamente 80% dos casos regridem espontaneamente (TIJONG *et al.*, 2001).

Em relação a este vírus, sabe-se que o mesmo não se dissemina no organismo; não existe viremia aparente, sendo a imunidade do trato genital crucial no controle de sua replicação. A infecção e o aparecimento das lesões relacionadas ao HPV são dependentes de complexo programa de diferenciação dos queratinócitos cervicais. O vírus infecta inicialmente os queratinócitos da camada basal, no entanto, altos níveis de expressão das proteínas virais tardias (principais imunógenos que o HPV sintetiza) ocorrem apenas nas camadas mais superficiais (PADILLA, 2005).

O ciclo de replicação toma longo tempo e mesmo em condições propícias, o tempo entre a infecção e a liberação de partículas virais completas demora no mínimo 3 semanas. Na realidade, o período para aparecimento das lesões é altamente variável, podendo significar semana até meses, indicando que o vírus pode efetivamente ludibriar o sistema imune (PADILLA, 2005).

Existem diversas razões pelas quais este agente é tão evasivo. Embora o epitélio seja boa barreira primária à infecção, qualquer oportunidade no mesmo facilita o acesso do HPV à camada basal onde ocorre baixa replicação viral, sem lise celular. Como consequência, a infecção pelo HPV não é acompanhada pelo processo inflamatório, não existindo exposição antigênica disponível para ser detectada pela vigilância imunológica do hospedeiro, isto é, as células de Langerhans. Após o período de latência, ocorre acelerada replicação do DNA viral nas células diferenciadas levando ao aparecimento de lesões características (MURTA, et al., 2001).

Entretanto, as células do epitélio escamoso possuem baixa capacidade de apresentação antigênica, apesar do número de cópias virais por célula. Durante todo o processo de maturação celular no epitélio as células infectadas permanecem intactas, visto que o vírus não destrói nem lisa a célula. Dessa maneira, durante todo seu ciclo de vida o HPV permanece protegido no interior destas células, o que resulta em infecção crônica e persistente (SANLEMENTE, 2002).

A patogênese viral resultaria da interação entre a virulência deste patógeno e a deficiente resposta imune do hospedeiro. O equilíbrio existente entre o agente indutor e a imunidade do indivíduo irá determinar a persistência, progressão ou regressão do processo de transformação neoplásica (CASTLE *et al.*, 2004).

Os mecanismos efetores da vigilância imunológica contra este vírus incluem a imunidade inata (imunidade inespecífica) e a antígeno-específica ou adquirida (ambas imunidades humoral e celular). As citocinas, isto é, peptídeos mediadores locais, representam o componente principal da imunidade inespecífica direcionada contra o HPV. De modo geral, a imunidade inata está associada com a produção destes e outros mediadores pelos macrófagos e neutrófilos locais e pelas células infectadas por este agente. Os principais efeitos relacionados a estas substâncias incluem a inibição da expressão dos genes virais e proliferação celular, estímulo à apoptose, estímulo ao tráfego ao trânsito de leucócitos para o sítio de infecção e inibição da angiogênese tumoral (GONÇALVES, 2004).

No entanto, é a imunidade mediada por células que participa de maneira decisiva na luta contra a expressão viral, considerando-se principalmente a atividade dos linfócitos CD8 e CD4. Como exposto, para o reconhecimento das proteínas virais, existe a necessidade de sua liberação do interior das células infectadas,

seguida de captura pelas células de Langerhans, visto que os linfócitos não reconhecem partículas antigênicas isoladas (WIRA, 2004).

A habilidade do sistema imune em destruir a lesão é refletida pela capacidade de detecção por parte das células de Langerhans. Existem evidências de que o HPV poderia ocasionar depleção destas células. Assim, sua ausência ou diminuição das mesmas poderia levar a ineficiente resposta imune primária. Sugere-se inicialmente, a depleção no número destas células seja por efeito citopático direto ou como resultado no aumento do trânsito das mesmas em direção aos linfonodos, levando o agente a ser apresentado aos linfócitos, seguir-se-ia, dessa maneira, o desenvolvimento de lesões intra-epiteliais. Na seqüência, algum sinal imunológico local desencadearia o aumento das referidas células de Langerhans com intuito de apresentação antigênica e destruição viral (WIRA, 2004).

Postula-se que as células de Langerhans (elemento fundamental da fase aferente da resposta imune celular) também desempenhem papel relevante no mecanismo de defesa humano contra tumores, com relação positiva entre a infiltração celular o prognóstico (HUBERT *et al.*, 2001).

Assim, quando da presença da infecção viral o organismo prepara, na maioria das vezes, resposta celular efetiva culminando com regressão das lesões anogenital. A regressão das mesmas é acompanhada de grande infiltração de linfócito do tipo CD4 e também CD8 (elementos principais da fase eferente da resposta imune celular) e células *natural killer*. O propósito de se estudar e entender os fatores que regulam a resposta imunológica direcionada contra o HPC é o de auxiliar no desenvolvimento de imunoterapias e vacinas que possam combater eficazmente a infecção causada por este agente, prevenindo o desenvolvimento de lesões precursoras e neoplásicas no trato genital inferior (HUBERT *et al.*, 2001).

### **3.5 Prevenção do câncer do colo uterino: Teste para o HPV**

O câncer de colo uterino é a terceira neoplasia maligna mais comum em mulheres no Brasil. Geralmente, o rastreamento tem sido feito pela citologia cérvico-vaginal, e as pacientes com alterações citológicas são encaminhadas para a colposcopia. A infecção do colo uterino por papilomavírus humano (HPV) de alto risco está associado ao desenvolvimento do câncer de colo uterino e lesões precursoras (INCA, 2010).

Apesar do impacto da citologia oncótica cérvico-vaginal na redução da incidência desse câncer no mundo, esse método possui muitas limitações. Recentemente o desenvolvimento de testes biomoleculares para a detecção de infecção por HPV do colo uterino tem sido uma alternativa ou um método adjunto à citologia para a detecção de neoplasia intra-epitelial cervical.

Em muitos estudos é demonstrada a utilidade clínica dos testes biomoleculares para HPV; no rastreamento primário, como adjunto da citologia de células escamosas atípicas de significado indeterminado ou lesão intra-epitelial e no seguimento pós-tratamento (INCA, 2010).

### **3.5.1 Citologia oncótica**

A citologia é o método de rastreamento universal para patologia do colo do útero. Não são estabelecidos diagnósticos definitivos, mas conduz à propedêutica seguinte. O exame citológico do colo do útero, ou exame citopatológico, ou citologia cérvico-vaginal, ou esfregaço de Papanicolau, foram alternativas de exames que introduziram os métodos de detecção do câncer do colo do útero e de suas lesões (MURTA et al., 2001).

O exame citológico informa sobre a normalidade das células, compatibilidade com neoplasia intra-epitelial, invasão incipiente, micro carcinoma, carcinomas invasivos e a existência de alterações inflamatórias e a presença de microorganismos e de lesões virais (MURTA, et al., 2001).

O diagnóstico do câncer do colo do útero baseia-se fundamentalmente na citologia cervicovaginal (teste de Papanicolau), colposcopia e biópsia com estudo anatomopatológico das áreas suspeitas (MURTA, et al., 2001).

### **3.5.2 Colposcopia**

A colposcopia deve ser realizada sem traumatismo prévio recente, e, idealmente, nem mesmo a coleta do material citopatológico deveria ser feita imediatamente. A época preferível é a pré-ovulatória (maior ação estrogênica) por alguns motivos: o orifício entreaberto e o muco transparente facilitam a visualização da porção inicial do canal; os dois epitélios, glandular e pavimentoso, fornecem mais dados sob a ação estrogênica. A colposcopia identifica imagens de superfície que

correspondem sempre a uma situação histológica específica de profundidade, isto é, a lesão importante de uma área atípica se encontra na profundidade (MURTA, et al., 2001).

### **3.5.3 Microcolpo - Histeroscopia**

Este tipo de exame é realizado na presença de células anormais à citologia. Nessa situação poderemos surpreender eventuais lesões ecto ou endocervicais, com auxílio das ampliações da imagem. A microcolpo-histeroscopia permite a observação do colo em visões panorâmicas com aumentos de até 20 vezes. A observação de contato, com aumentos de 60 e 150 vezes ou 80, permite unir aspectos colposcópicos, citológicos, histológicos e anatômicos num mesmo exame.

A microcolpo-histeroscopia (MCH), em patologia cervical, consiste no estudo da camada superficial do epitélio pavimentoso, das zonas de transformação, da LEC e, por vezes, do canal cervical (MURTA, et al., 2001).

### **3.5.4 Testes biomoleculares**

Dois métodos biomoleculares muito usados na detecção do HPV são a captura híbrida e a PCR (reação em cadeia de polimerase). A captura híbrida é método largamente utilizado pela alta sensibilidade, reprodutibilidade, objetividade, facilidade e acessibilidade para a prática clínica de rotina. Essa técnica é baseada na hibridização de DNA viral de único filamento com dois coquetéis de sondas de RNA que reconhecem 13 tipos de HPV de alto risco e 5 tipos de HPV de baixo risco. RNA/DNA híbridos são combinados com anticorpos antihíbridos marcados e um substrato quimioluminescente, que emite luz medida por um luminômetro. Presença ou ausência de DNA de HPV é definida de acordo com a força em unidades relativas de luz (RLU) comparada com 1 pg/ml de controle positivo de DNA de HPV (JOHASSON, 2003).

A técnica de PCR permite a amplificação de seqüências de ácido nucléico específico. Para amplificar a fita de DNA viral, a seqüência de nucleotídeos deve ser conhecida. Com *primers* apropriados e condições de temperatura, a síntese de uma

fita complementar procede automaticamente por ligação de nucleotídeos livres usando a enzima DNA-polimerase. Após suficiente tempo de alongação para gerar a fita complementar, a mistura pode ser quebrada a altas temperaturas (93°C) para separar a fita sintetizada do molde, então completando o primeiro ciclo. Cada ciclo sucessivo dobrará a quantidade de DNA, produzindo tantas vezes mais DNA após 30 ciclos (JOHASSON, 2003).

### **3.5.5 Testes para HPV no rastreio primário**

Grande parte das infecções por HPV é transitória, sendo eliminada pelo sistema imune dentro de poucos meses, sem lesão detectável. Em geral, a infecção por HPV em mulheres jovens tende a regredir espontaneamente, enquanto em mulheres mais velhas, o vírus possui maior propensão a persistir. A frequência da infecção diminui com o aumento da idade, e, nas pacientes mais jovens, a taxa de eliminação do HPV é alta, por isso, no rastreio primário, tem sido prescrito o uso do teste para HPV em mulheres com menos de 30 anos (PINTO, 2001).

### **3.6 Prevalência do HPV**

De acordo com a pesquisa realizada, pode-se destacar que: Atualmente está bem clara a associação entre as infecções por HPV e a carcinogênese cervical. Por este motivo, é de grande importância a detecção precoce do HPV para que este seja controlado (BRASIL, 2010).

A infecção persistente do trato genital feminino por tipos oncogênicos de HPV é a principal causa de lesão intra-epitelial escamosa e carcinoma invasivo (BRASIL, 2010).

A infecção por HPV no colo uterino representa, atualmente, a causa mais frequente de alterações citológicas encontradas no exame preventivo. Cerca de 90% dos carcinomas do colo são causados por um dos tipos de vírus do papiloma humano (HPV) genital oncogênico, porém, a natureza transitória da infecção em mulheres jovens, sexualmente ativas, é hoje bem definida (LOPES, 2001).

A citologia cérvico-vaginal, citologia oncológica ou colpocitologia é o método mais difundido mundialmente para rastreamento de células cancerosas e pré -



cancerosas. A grande aceitação e aplicabilidade do método de Papanicolau, tanto na população como pelos próprios profissionais ligados à saúde da mulher, tem permitido a redução da incidência e mortalidade por câncer de colo de útero (JOHASSON, 2003).

Representando a forma mais eficaz de controlar esse tipo de tumor é diagnosticar e tratar as lesões precursoras e lesões tumorais invasoras em seus estágios iniciais, quando a cura é possível em praticamente 100% dos casos (BRASIL, 2010).

Entretanto, Rivoire alerta que não há método de rastreamento, diagnóstico ou terapêutico que tenha 100% de certeza e sucesso (LAPIN, 2000)

Com as limitações da citologia, tem-se tentado usar os testes biomoleculares alternativos como rastreio primário, no manejo do ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) e LSIL (lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau) à citologia e no seguimento pós-tratamento (LOPES, 2001).

## 4 Conclusão

Como a presença de infecções por HPV está, sabidamente, associada ao desenvolvimento do câncer cervical, está ocorrendo um progressivo aumento do interesse dos profissionais de saúde e do meio científico em aperfeiçoar as técnicas de tratamento.

As dificuldades terapêuticas, a persistência da doença, as recidivas constantes, e de terapia imunológica específica que atue contra as lesões já instaladas, leva-se a pensar em que atitudes tomarem para impedir a transmissão e o aumento da incidência desta virose.

A prevenção deve ser exercida de forma ampla, com o estabelecimento de um código de alto risco. A identificação das pacientes suscetíveis e o atendimento especial para essas mulheres combatem os fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia e a sua prevenção, diagnóstico e a terapêutica do acompanhamento das lesões favorece o estabelecimento físico da paciente.

Sabe-se que existe muito a ser feito, com diferentes tarefas para a intensificação de ações de promoção á saúde da mulher, com incentivo para a realização de exames preventivos, mas os avanços para a promoção da saúde da mulher são inegáveis porque nos últimos anos ocorreu um acentuado declínio na taxa de mortalidade por câncer do colo do útero, graças ao advento da citologia ginecológica. Os estágios pré-clínicos e as lesões precursoras passaram a ser diagnosticadas antecipadamente, contribuindo para o tratamento adequado da paciente que sofre deste mal.

## REFERÊNCIAS

ARAP, S.; BARACAT, F.; MONTELLATO. **Uroginecologia**. ed. única. São Paulo: Roca, 2000, 102-11p.

BARE, B. G.; SMELTZER, S. C. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002 v.3, 1139-1144p

CASTLE P.E. Beyond human papillomavírus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. **Journal of Lower Genital Tract Disease**. V.8, n3, p 224-230, 2004.

FOCCHI, J. Relação entre a Atividade Proliferativa do Epitélio e a Resposta Angiogênica Estromal em Neoplasias Intra-Epiteliais do Colo Uterino. **Revista brasileira. Ginecologia e obstetrícia**. v.22 n.6 , 35-44 , 2000.

GONÇALVES M.A.; DONADI E.A. Immune cellular response to HPV: current concepts. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v.8 n1 p1-9, 2004.

KOSS, L. G.; GOMPEL, C. **Introdução à citopatologia ginecológica com correlação histológica e clínica**. 1. Ed. Roca, 2006. 75,79,83p.

HUBERT P. Dendritic cells induce the death of human papillomavírus-transformed keratinocytes. **Faseb journal impact factor**. V.15, p2521-3, 2001.

INCA, **Instituto Nacional do Câncer**. Programa Nacional de controle do câncer de colo uterino. Norma, 2010.

JANEWAY, C.A. Imunidade mediada por células. **Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença**. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002, 767p.

JOHANSSON M. Immunology of the human genital tract. **Current Opinion in Infectious Diseases**. v.16 n1 p.43-49, 2003.

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. **Revista de saúde pública**, v.34, n.2, 25-36, 2000.

LOPES, F. Prevalência de HIV, papilomavírus humano e sífilis na Penitenciária Feminina da Capital, São Paulo, 1997-1998. **Caderno de saúde pública**, v.17, n.6, 19-25, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. p.60, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino. Núcleo de Coordenação Nacional. **Programa Nacional de Combate ao Câncer: diretrizes básicas para a organização do programa**.p. 1-5, 2005.

MODOTTI M.T.C.F. As defesas do trato genital inferior feminino contra os microorganismos patogênicos. **Revista Femina**. v.33, n.7, p497-506, 2005.

MURTA, E. F. C. et al. Infecção pelo Papilomavírus Humano em Adolescentes: Relação com o Método Anticoncepcional, Gravidez, Fumo e Achados Citológicos. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, v. 23, n. 4, p. 217-221, 2001.

MURTA, G.F. **Saberes e Práticas: Guia para ensino e aprendizado de enfermagem** – 4ª. ed. Ver e ampl. – São Caetano do Sul: Difusão Editora, 2008, p. 415-416.

PADILLA, L.A. Human papillomavirus vaccine: history, immunology, current status, and future prospects. **Obstetrics & Gynecology Clinics**. v.48, n.1, p226-240, 2005.

PALO, D.G. et al. **Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior**, 2ª. ed. Editora Médica e Científica Ltda, 1996, p. 23-139.

PINTO, A. P. Co-fatores do HPV na Oncogênese Cervical. **Revista da associação de medicina brasileira**. v.48 n.1, 29-38, 2001.

RUSSOMANO, F.; REIS, A.; CAMARGO, M.J.; DUTRA, M.V.P.; FONSECA, S.C.; ANDERSON, J. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infection without intraepithelial neoplasia: systematic review. **São Paulo Medical Journal**, 118(4):109-15, 2000.

SANCLEMENTE G. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. **J. Eur Acad Dermatol Venereol**. V.8, n.3, p255-265, 2002.

TIJONG, M.Y. Epidemiologic and mucosal immunologic aspects of HPV infection and HPV-related cervical neoplasia in the lower female genital tract: a review. **International Journal of Gynecological Cancer**. v.11, n.9, p194, 2001.

ZAMPIROLO, J. A.; MERLIN, J. C.; MENEZES, M. E. Prevalência de HPV de baixo e alto risco pela técnica de biologia molecular (Captura Híbrida II®). **Revista brasileira de análises clínicas**, v. 39, n. 4, p 265-268, 2007.

WIRA CR. The innate immune system: gatekeeper to the female reproductive tract. **Immunology**, v.111, n.1, p13-15, 2004.

## DECLARAÇÃO

Eu, **Delane Cristina da Silva**, portadora do documento de identidade RG 1544-307, CPF nº 027677934-73, aluna regularmente matriculada no curso de Pós- Graduação de Citologia Clínica, do programa de *Lato Sensu* da UNIP – UNIVERDIDADE PAULISTA, sob o nº 0000000 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

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

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

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

Em São Paulo, \_\_\_\_/\_\_\_\_ de 2012.

---

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura,  
pelo funcionário da Secretaria da  
Pós- Graduação *Lato Sensu*