

**INSTITUTO DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA  
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

**MONALIZA MAGALHÃES DE MELO FREIRE**

**PAPILOMA VÍRUS HUMANO E O SURGIMENTO DO CÂNCER  
CERVICAL: FORMAS DE DIAGNOSTICO E TRATAMENTO**

**RECIFE  
2016**

**MONALIZA MAGALHÃES DE MELO FREIRE**

**PAPILOMA VÍRUS HUMANO E O SURGIMENTO DO CÂNCER  
CERVICAL: FORMAS DE DIAGNOSTICO E TRATAMENTO**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista em Citologia clínica

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Santiago Dimech

**RECIFE  
2016**

Ficha Catalográfica Elaborada por: Deivisson Lopes Pimentel Bibliotecário CRB 5/1562

F866c Freire, Monaliza Magalhães de Melo  
Papiloma vírus humano e o surgimento do câncer cervical: formas de diagnóstico e tratamento. / Monaliza Magalhães de Melo Freire. – Recife, 2016.  
41f.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Gustavo Santiago Dimech

ISBN:  
Inclui bibliografia

Trabalho de conclusão de curso (Pós graduação em Citologia Clínica) – CCE Cursos / INESP - Recife(PE), 2016.

1. Câncer do colo do útero. 2. HPV. 3. Incidência. 4. Prevenção. 5. Tratamento I. CCE Cursos / INESP - Recife(PE) II. Papiloma vírus humano e o surgimento do câncer cervical: formas de diagnóstico e tratamento.

CDU: 618.14-006

**MONALIZA MAGALHÃES DE MELO FREIRE**

**PAPILOMA VÍRUS HUMANO E O SURGIMENTO DO CÂNCER  
CERVICAL: FORMAS DE DIAGNOSTICO E TRATAMENTO**

Trabalho aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2016

---

(Nome do(a) examinador(a) seguido de sua instituição)

---

(Nome do(a) examinador(a) seguido de sua instituição)

## RESUMO

O Câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer que mais causa morte em mulheres no mundo, com uma estimativa para o ano 2012 de 529.000 casos novos, e 275.000 mortes. A principal causa dessa neoplasia está ligada a infecção persistente pelo Papilomavirus humano (HPV), que compõem cerca de 200 tipos, com aproximadamente 40 tipos responsáveis por infectar o trato anogenital. Os HPV são classificados conforme seu potencial carcinogênico em baixo risco, frequentemente envolvidos com o surgimento de verrugas genitais, e alto risco, associados ao desenvolvimento de neoplasias. O HPV tem a capacidade de se integrar ao DNA da célula infectada, durante a replicação celular o vírus utiliza a maquinaria desta para se replicar produzindo sua proteínas, algumas dessas proteínas, chamadas oncogênicas, como a E6 e a E7 inibem algumas proteínas que controlam o ciclo celular, como a pRB e a p53. Esta alteração no ciclo celular leva a imortalização da célula que entra em mitoses desordenadas, o que pode levar ao desenvolvimento posterior de uma massa tumoral. Apesar de ter uma alta taxa de morbimortalidade, dentre todos os tipos de câncer, o câncer de colo do útero é um dos que apresentam um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, chegando a níveis próximos a 100%. A detecção precoce do câncer de colo uterino em mulheres assintomáticas é basicamente feito pelo exame citológico, ou exame de Papanicolaou, que permite a detecção de lesões precursoras e da doença em estágios iniciais, antes mesmo do aparecimento dos sintomas e invasão. Outra forma de prevenção se deve a utilização de vacinas contra o HPV. Atualmente existem duas vacinas disponíveis no mercado que atuam contra até quatro tipos virais (6, 11, 16 e 18), porém sua cobertura de proteção ainda é discutida, visto que há uma baixa proteção em relação ao número de tipos virais existentes e a diversidade regional. Apesar da relativa facilidade de prevenção, as incidências desse câncer são altas e o tratamento bem traumatizante e invasivo, este se baseia em queimagem, cirurgia, radioterapia e quimioterapia dependendo do estadiamento da doença, das condições clínicas da paciente, tamanho do tumor, tipo de tumor e de sua extensão e fatores pessoais, como idade e desejo de ter filhos.

Palavras-chave: Câncer do colo do útero, HPV, incidência, prevenção, tratamento.

## ABSTRACT

The Cancer of the cervix is the second most cause of cancer death in women worldwide, with an estimate for 2012 of 529.000 new cases and 275.000 deaths. The main cause of this cancer is linked to persistent infection by human papillomavirus (HPV), which make up about 200 types, with 40 types responsible for infecting the anogenital tract. HPVs are classified according to their carcinogenic potential in low-risk, often involved with the development of genital warts, and high risk associated with the development of malignancies. HPV has the ability to integrate into infected cell DNA during cell replication the virus uses the machinery to replicate this producing a protein, some of these proteins, called oncogene, such as the E6 and E7 proteins that inhibit certain control cycle cell, such as pRB and p53. This change in the cell cycle leads to the immortalization of cells entering mitosis disordered, which may lead to further development of a tumor mass. Despite having a high mortality rate among all cancers, cancer of the cervix is one of those who have one of the highest potential for prevention and healing, reaching levels close to 100 %. Early detection of cervical cancer in asymptomatic women is basically made by cytological examination, or Papanicolaou, which allows detection of precursor lesions and disease in early stages, even before symptoms appear and invasion. Another way of prevention is due to the use of vaccines against HPV. There are currently two vaccines available in the market that work against up to four viral types (6 , 11 , 16 and 18), but its coverage protection is still debated, since there is a low protection in relation to the number of existing types virial and regional diversity. Despite the relative ease of prevention, the incidence of this cancer are high and treatment and traumatic and invasive, this is based on queimagem, surgery, radiotherapy and chemotherapy depending on the stage of the disease, the clinical condition of the patient, tumor size, tumor type and its extension and personal factors such as age and desire to have children.

Keywords: Cancer of the cervix, HPV, incidence, prevention, treatment.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência na região Nordeste por 100.000 habitantes e números de casos novos do câncer cervical.....	22
--	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Relação entre os genes de Papilomavírus humano e suas referidas funções.....	28
Quadro 2. Classificação dos tipos de histerectomia segundo Rutledge e Piver.....	34

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Infecção pelo Papilomavírus Humano e progressão das lesões pré-cancerosas até o câncer cervical.....	16
Figura 2. Estimativa global da incidência do câncer cervical por 100 000 mulheres em 2008.....	20
Figura 3. Distribuição dos casos novos de cânceres mais incidentes em mulheres segundo a sua localização primária, exceto os cânceres de pele não melanoma.....	22
Figura 4. Representação esquemática da estrutura genômica do Papilomavirus Humano.....	23
Figura 5. Dendograma do gênero alfa do HPV.....	25
Figura 6. Prevalência da infecção pelo HPV e os cinco tipos de alto risco mais frequentes no mundo entre mulheres com citologia normal.....	25
Figura 7. Distribuição dos tipos virais mais incidentes nas regiões do Brasil.....	26
Figura 8. Mecanismo de infecção viral e de disseminação de partículas virais maduras.....	27
Figura 9. Mecanismo de ação da oncoproteína E6.....	29

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Distribuição das faixas etárias mais acometidas pelo câncer cervical em países desenvolvidos e em desenvolvimento..... 21
- Gráfico 2. Relação entre faixas etárias mais incidentes e mortalidade quando comparados países desenvolvidos e em desenvolvimento..... 21

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AIS</b>	Adenocarcinoma in situ.
<b>ASC-H</b>	Atipia celular de significado indeterminado não podendo se excluir uma lesão de alto grau.
<b>ASC-US</b>	Atipia celular de significado indeterminado.
<b>CIS</b>	Carcinoma in situ.
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucléico.
<b>HPV</b>	Papilomavírus humano.
<b>HSIL</b>	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau.
<b>INCA</b>	Instituto Nacional de Câncer.
<b>LSIL</b>	Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau.
<b>NIC</b>	Neoplasia Intra-Epitelial Cervical.
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde.
<b>RCG</b>	Região controladora de genes.
<b>SIL</b>	Lesão intra-epitelial escamosa.
<b>WHO ICO</b>	Centro de informações sobre HPV e Câncer da Organização Mundial de Saúde.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>1. CÂNCER DO COLO DE ÚTERO .....</b>	<b>15</b>
<b>2. DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO .....</b>	<b>17</b>
2.1 CITOLOGIA ONCÓTICA .....	17
2.2 COLPOSCOPIA .....	18
2.3 HISTOPATOLOGIA.....	18
2.4. TESTES AUXILIARES .....	19
<b>3. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER UTERINO .....</b>	<b>19</b>
<b>4. PAPILOMA VÍRUS HUMANO COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO .....</b>	<b>23</b>
<b>5. EPIDEMIOLOGIA DO HPV .....</b>	<b>25</b>
<b>6. RELAÇÃO HPV/ CÂNCER CERVICAL.....</b>	<b>27</b>
<b>7. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO.....</b>	<b>30</b>
7.1 CITOLOGIA ONCÓTICA (PAPANICOLAOU) .....	30
7.2 VACINAS CONTRA HPV .....	32
7.3. TRATAMENTO PARA O CÂNCER CERVICAL .....	34
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>36</b>

## INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer de colo do útero é a segunda maior causa de câncer em mulheres no mundo (JEMAL et al.,2011),com aproximadamente 530 mil casos novos por ano, resultando em 275 mil óbitos a cada ano (WHO, 2008). Em relação ao sexo feminino, no Brasil, atrás apenas do câncer de mama e cólon e reto (INCA, 2014).

A infecção prévia pelo HPV e sua persistência está intimamente ligada ao desenvolvimento do câncer do colo do útero. Estudos recentes de uma grande coleção de espécimes internacionais de câncer cervical demonstraram a presença do DNA do HPV em mais de 99,7% dos casos, confirmando assim sua participação na tumorigênese da lesão (FRANCO, DUARTE-FRANCO &FERENCZY, 2001).

A infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) é considerada a DST mais comum entre a população sexualmente ativa com mais de 600 milhões de casos no mundo (WHO, 2014) o maior risco de infecção está associado ao início precoce da atividade sexual, a variabilidade de parceiros e a nuliparidade (INCA 2014). O HPV é um vírus da família *Papillomaviridae* constituído de um capsídeo com forma icosaédrica e o genoma de DNA de dupla fita que possui 8 genes, sendo 6 na região precoce (*early*) e 2 na região tardia (*late*). Os genes da fase precoce estão envolvidos com a maquinaria de replicação viral e integralização do DNA viral ao do hospedeiro, e os de fase tardia são os responsáveis pela produção do capsídeo viral, importante para a viabilidade de infecção do *virion* (SILVA, 2002).

Existem mais de 200 tipos de HPV e cerca de 40 tipos infectam o trato anogenital, os quais são subdivididos em HPV de alto e de baixo risco, considerando-se a capacidade de desenvolvimento do câncer cervical (MUÑOZ et al., 2003; SILVA NETO, JC, 2012). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os tipos 16 e 18 são os HPVs de alto risco mais prevalentes no mundo.

No trato genital feminino o principal sítio de infecção do HPV são as células basais do epitélio escamoso estratificado não queratinizado, encontradas na ectocérvice uterina. Neste epitélio estes se replicam tirando

proveito da diferenciação do próprio epitélio para a regulação da sua replicação, o que os diferencia de outras famílias virais (FRAZER, 2004).

A infecção do epitélio genital ocorre quando partículas virais atingem as células basais através de microabrasões ou traumatismos na superfície da mucosa, ocasionados em grande parte durante as relações sexuais (MUÑOZ *et al.*, 2006). Infecções no intróito e na vagina são comuns, porém raramente resultam em câncer, pois se sabe que a maior chance de desenvolvimento de lesões pré-cancerosas ocorre em infecções na região da junção escamocolunar (JEC) (SCHIFFMAN & CASTLE, 2003).

Uma longa fase de doença pré-invasora denominada de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), categorizada em três graus histológicos: NIC 1, NIC 2 e NIC 3, precede o desenvolvimento do câncer do colo do útero (MONSONEGO, 2010).

A infecção duradoura por HPV de alto risco, cujos produtos protéicos interferem particularmente na regulação do ciclo celular, ocasiona instabilidade genômica nas células infectadas se não houver intervenção neste estágio, estimado entre 15 a 20 anos (MONSONEGO, 2010).

Apesar da alta morbidade e mortalidade do câncer de colo uterino, as lesões pré-cancerosas podem ser facilmente detectadas e baseiam-se em um tripé diagnóstico: o exame citológico de rastreamento (mais conhecido como exame de Papanicolaou), o colposcópico e o histopatológico (BOICEA *et. al.*, 2012).

A detecção precoce do câncer de colo uterino em mulheres assintomáticas (rastreamento), por meio do exame de Papanicolaou, permite a detecção de lesões precursoras e da doença em estágios iniciais, antes mesmo do aparecimento dos sintomas, sendo este câncer um dos tipos que apresentam alta capacidade de prevenção e cura (SILVA *et al.*, 2009).

Mulheres diagnosticadas precocemente, se tratadas adequadamente, têm praticamente 100% de chance de cura, por tal motivo a melhor maneira de prevenir o aparecimento do câncer cervical a detecção precoce e tratamento das lesões pré-cancerosas (INCA, 2014).

A estratégia para o controle do câncer do colo de útero no Brasil, recomendada pelo Ministério da Saúde, é o rastreamento através do exame citopatológico, teste de Papanicolaou, prioritariamente em mulheres de 25 a 64 anos. Todavia, este tipo de diagnóstico ainda apresentam algumas falhas

devido à coleta, preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados (DERCHAIN et al, 2005; AMARAL et al, 2008; PINTO et al, 2012).

Alguns países têm adotado além do exame citopatológico, o rastreamento pela detecção do Papiloma Vírus Humano. Estudos recentes que utilizaram técnicas moleculares, em amostras citológicas negativas colhidas anteriormente ao desenvolvimento do câncer, constataram a presença do DNA-HPV em cerca de 6 anos antes do aparecimento da doença. Portanto a detecção de DNA-HPV, mesmo em citologia negativa, inclui a paciente em um grupo de maior risco, visando a detecção precoce de lesões intra-epiteliais, o que contribuiria com a diminuição dos índices de mortalidade (WANDERLEI-SILVA et al., 2005; QUINT et al., 2006).

Outra forma de prevenção contra o desenvolvimento do câncer do colo do útero é impedir a infecção pelo seu agente causal. Pensando nisso, a indústria farmacêutica desenvolveu vacinas que combatem esse patógeno. Atualmente, existem duas vacinas profiláticas eficazes contra o HPV disponíveis comercialmente, a Cervarix™ (previne contra HPV-16 e -18) e a Gardasil™ (previne contra HPV-6, -11, -16 e -18) (VILLA et al., 2005; GASPARINI et al., 2011). Essas vacinas combatem apenas até quatro tipos virais, o que ainda é insuficiente levando em conta a diversidade viral e regional.

Embora seja um câncer de fácil prevenção, depois do desenvolvimento de lesões devidamente estabelecido, a forma de tratamento é difícil e invasiva, baseando-se em cauterização, cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A utilização destes procedimentos dependerá do estadiamento da doença, das condições clínicas da paciente, tamanho do tumor, tipo de tumor e de sua extensão e fatores pessoais, como idade e desejo de ter filhos (INCA, 2000).

Apesar da alta incidência do câncer cervical e da infecção pelo HPV, estes ainda são pouco conhecidos pela população brasileira, logo, formas de divulgação desta temática devem ser desenvolvidas para maiores esclarecimentos, o que pode vir a contribuir para redução destes índices.

Assim, este trabalho tem como objetivo descrever o que é o câncer de colo de útero e sua incidência, o principal agente causador dessa patologia e os seus tipos mais prevalentes, quais os métodos utilizados para diagnosticar o câncer cervical, sua prevenção e tratamento, para, desta forma, dar ênfase ao

esclarecimento desta patologia que tem prevenção, mas continua aumentando no mundo.

## **1 - CÂNCER DE COLO DO ÚTERO**

É comprovado que o principal fator relacionado com o desenvolvimento do câncer cervical é a infecção persistente pelo vírus HPV (ZUR HAUSEN, 2002), sendo este considerado o agente infeccioso, do tipo viral, de transmissão sexual mais comum no mundo (MUÑOS et al., 2003; BOCH, et al. 2008).

Ele é encontrado nos casos de lesões pré-cancerosas ou neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) em taxas que variam de 25% a 70%, enquanto que nos casos de câncer de colo uterino as taxas chegam em torno de 90% (CASTELLSAGUE et al., 2002; MUÑOS et al., 2003), porém, apesar de ser considerada uma condição necessária, por si só não representa uma causa suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical.

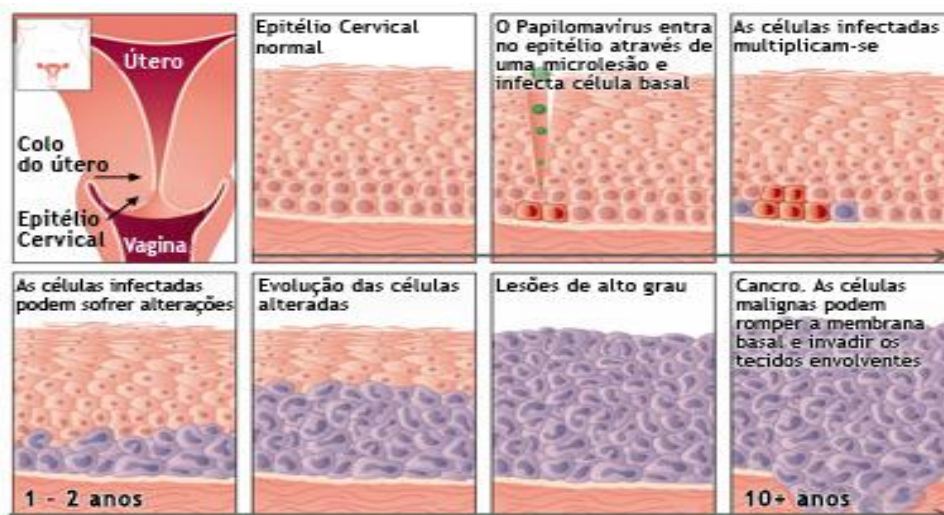
Outros fatores relacionados à própria infecção pelo HPV (tipo e carga viral, infecção única ou múltipla), à imunidade e à genética parecem influenciar os mecanismos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e também a progressão das lesões precursoras para o câncer invasivo (INCA 2011).

A integração do DNA do HPV com o DNA celular é uma etapa chave para a carcinogênese cervical devido as alterações provocadas no ciclo celular pela inibição de genes supressores de tumor, levando a célula a uma rápida multiplicação e imortalização. Essas alterações celulares desencadeiam, portanto, a formação dos tumores cervicais (KULAMA et al., 2006; HUANG et al., 2008).

Essa doença neoplásica maligna no colo do útero tende a iniciar lentamente após a infecção persistente do HPV, o qual aproveita a presença de microtraumas no epitélio cervical e infecta as células da camada basal (JUNIOR et al., 2006). Inicialmente, este processo é pré-invasivo e se limita ao epitélio cervical, conhecido variavelmente como neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), de acordo com o esquema de classificação usado principalmente em histopatologia, ou como lesões intra-epiteliais escamosas (SIL), de acordo com o sistema de classificação citopatológico. SIL de baixo grau (LSIL) (equivalente

a NIC 1) e SIL de alto grau (HSIL, o equivalente a NIC 2 e 3) são invariavelmente assintomática e pode ser detectada através de exame citológico usando a técnica de Papanicolaou (teste de Papanicolaou). Sua presença é confirmada pela ampliação da área lesionada vista durante o exame coloscópico e por biópsia. Se não for tratada, pode, eventualmente, estender-se a toda a espessura do epitélio cervical, uma condição que é reconhecido como um carcinoma cervical in situ (CIS). Posteriormente, essas alterações podem romper a membrana basal caracterizando uma doença invasiva, podendo este processo demorar uma década ou mais (SILVA NETO, 2012).

**Figura 1.** Infecção pelo Papilomavírus Humano e progressão das lesões pré-cancerosas até o câncer cervical.



Fonte: <http://cancrofq.webs.com/vacinaohpv.htm>.

Existem dois principais tipos histológicos de câncer invasivo: carcinomas de células escamosas e adenocarcinomas. A lesão invasiva pode metastisar para linfonodos pélvicos e também distantes para outros locais do corpo, agravando consideravelmente a doença (INCA, 2011). Os sinais e sintomas na maioria das mulheres com câncer cervical invasivo incluem hemorragias, infecções pós-coito bexiga recorrentes e úlceras no colo do útero. A presença de dor pode se tornar persistente se a massa tumoral pressionar troncos nervosos e o plexo sacral (LIN et al., 2001).

## 2 - DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTRO

Apesar da alta morbidade e mortalidade do câncer de colo uterino, as lesões pré-cancerosas podem ser facilmente detectadas e baseiam-se em um tripé diagnóstico: o exame citológico de rastreio (mais conhecido como exame de Papanicolaou), o colposcópico e o histopatológico (BOICEA et. al, 2012).

### 2.1 - CITOLOGIA ONCÓTICA

A citologia oncótica foi inicialmente desenvolvida no início do século XX pelo Greco-americano George N. Papanicolaou e o patologista romeno Aureli Babès, os primeiros a relatar a presença de células cancerosas em esfregaços vaginais e cervicais. Esses dois pesquisadores não se conheciam e desenvolveram seus estudos separadamente e ambos apresentaram seus trabalhos em 1928 (KOSS & GOMPEL, 2006).

Vários autores corroboraram com as descobertas feitas a cerca do câncer de colo uterino e a citologia, como Meigs et al. (1943), Ayre (1944) e Jones et al (1945). Foi Ayre inclusive que aprimorou a técnica de coleta fazendo um raspado direto da cérvix com o uso de uma espátula cervical, espátula de Ayre, que avalia uma amostragem celular da ectocérvice e endocérvice, locais de maior frequência de aparecimento de atipias e lesões intra-epiteliais pré-invasivas.

Atualmente, a classificação dos resultados dos exames citológicos utiliza a nomenclatura do Sistema Bethesda (2001), um conjunto de nomenclaturas envolvendo a avaliação da citologia baseada nas características celulares com o objetivo de facilitar a conclusão do laudo citológico e assim diminuir as variações interobservador. Esse sistema classifica as anormalidades do epitélio escamoso cervical em lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL), lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL), atipias celulares de significado indeterminado (ASCUS), atipias celulares de significado indeterminado não podendo se excluir uma lesão de alto grau (ASC-H) e carcinoma invasor queratinizante ou não queratinizante (SILVA NETO, 2012).

Alterações na descrição das anormalidades do epitélio glandular também foram incorporadas com a mesma finalidade dos critérios das células escamosas. Classificando-se em: atipia glandular endocervical, atipia glandular endometrial, adenocarcinoma endocervical *in situ*, adenocarcinoma invasor e adenocarcinoma endometrial (SOLOMON & NAYAR, 2005).

## 2.2 - COLPOSCOPIA

Na presença de alguma anormalidade no esfregaço cervicovaginal, o exame colposcópico é indicado para que a avaliação macroscópica do colo uterino possa ser feita. Além da retirada de um fragmento do tecido (biópsia) para que o estudo histopatológico do tecido confirme o grau de comprometimento da lesão (GREENBERG, 2002).

A colposcopia é mais do que um elo entre o rastreio citológico e a confirmação da histologia. Ela avalia características que auxiliam na conclusão final do diagnóstico do câncer cervical. Particularidades das lesões são analisadas, como: tonalidade e intensidade aceto-branca, contorno da margem e superfície das áreas aceto-brancas, padrão vascular e permanência do iodo. Tendo melhor eficiência em diferenciar as lesões de baixo grau das de alto grau (BOONLIKIT, 2011).

## 2.3 - HISTOPATOLOGIA

O fragmento tecidual obtido pelo colposcopista é analisado no exame histopatológico, ou biópsia, considerado até o momento o padrão ouro para o diagnóstico do câncer cervical (WU et. al, 2005). As lesões pré-cancerosas do colo do útero demonstram um amplo espectro de alterações nos cortes histológicos: anomalias nucleares, alteração da diferenciação celular, atividade mitótica e estratificação do epitélio (KOSS & GOMPEL, 2006).

O sistema de nomenclatura adotado foi desenvolvido, em 1967 por Richart que sugeriu que todas as lesões pré-neoplásicas poderiam evoluir para o câncer invasivo. Podendo então serem agrupadas em neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC), que de acordo com o grau progressivo de comprometimento epitelial podem ser divididos em NIC I, NIC II e NIC III

(KOSS & GOMPEL, 2006). Correspondendo na citologia o LSIL ao NIC I e o HSIL aos NIC II e III.

#### 2.4 - TESTES AUXILIARES

A citologia ainda hoje é o principal método de rastreamento do câncer cervical. Mas com o desenvolvimento da biologia molecular nos últimos anos, o diagnóstico do câncer de colo uterino tem sido implementado por técnicas alternativas, como por exemplo, a hibridização *in situ* (HIS) (McNICOL e FRAQUHARSON, 1997) e a PCR (KANESHIMA et al, 2001; PIRES-ALVES et al, 2004; NISHIWAKI et al, 2008). Apresentam mais sensibilidade que o exame de Papanicolaou na busca da presença do HPV, podendo assim monitorar as pacientes que podem vir a desenvolver lesões intra-epiteliais.

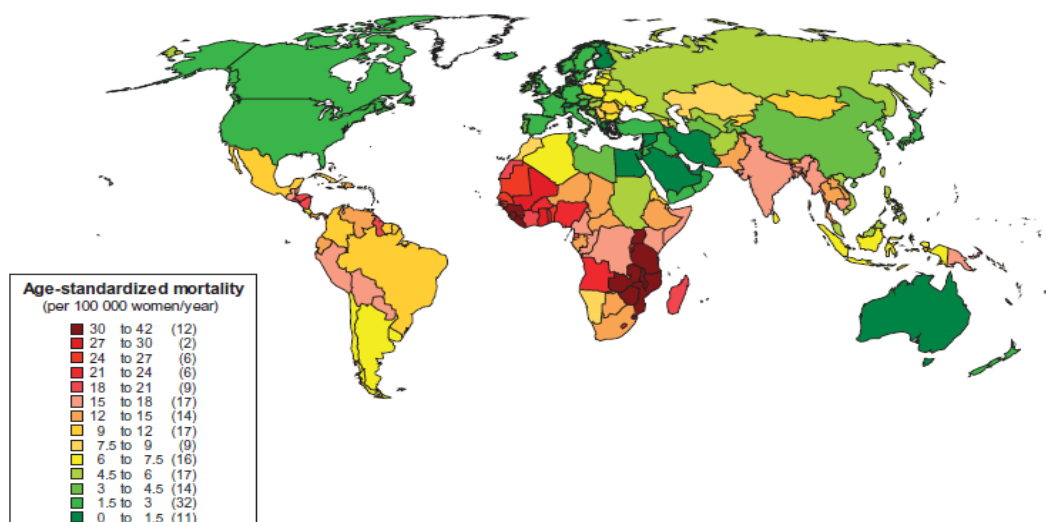
Contudo, essas metodologias apresentam algumas limitações diagnósticas, a principal consiste de que essas técnicas apresentam menos especificidade, devido ao fato de que elas não podem separar uma infecção transitória de uma infecção persistente e só mais tarde são associadas com um aumento do risco de uma lesão de alto grau e o câncer (CUZICK et al, 2012).

### 3 - EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE COLO UTERINO

O câncer cervical apresenta distribuição a nível mundial, representando 9% dos casos dos cânceres femininos (JEMAL et. al, 2011). segundo as últimas estimativas mundiais para o ano de 2012, o câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, com 527 mil casos novos. (INCA, 2014)

Cerca de 85% dos casos de câncer cervical ocorre em países em desenvolvimento (BRUNI et. al, 2010), principalmente na África e na América latina como demonstrado na figura 6:

**Figura 6.** Estimativa global da incidência do câncer cervical por 100 000 mulheres em 2008.



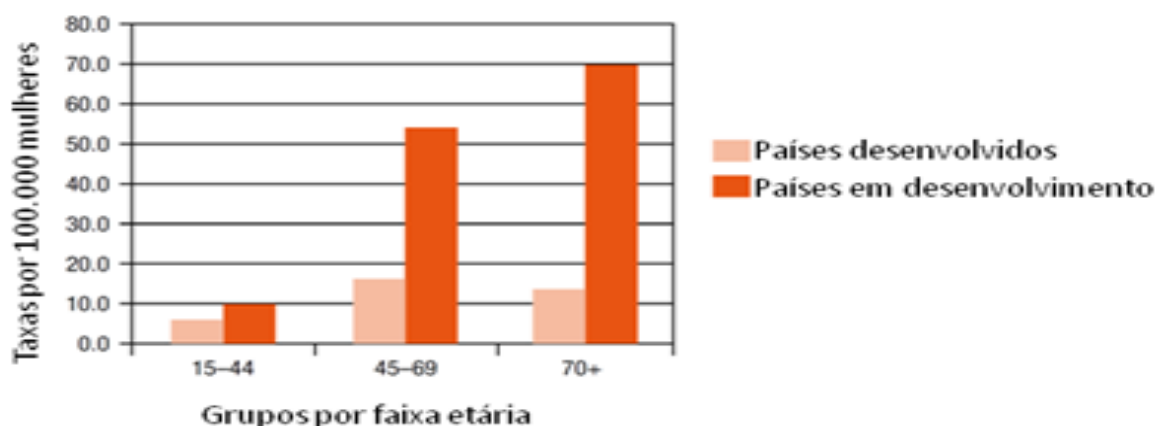
**Fonte:** Adaptado de M. Arbyn ET. AL, GLOBOCAN, 2011.

Algumas das razões para a alta incidência do câncer cervical nessas regiões podem estar associadas a:

- Falha ou ausência de esclarecimentos quanto as formas de transmissão do HPV e importância de realização do exame citológico preventivo
- Dificuldade de acesso à serviços de saúde;
- Baixo investimento do governo nos programas de rastreio (WHO, 2006).

Nos países desenvolvidos os sistemas de saúde são mais eficientes por estimularem a prevenção e o tratamento precoce, resultando em um custo futuro com tratamentos mais prolongados, medicamentos, cirurgias e internamentos bem menores em relação ao investimento inicial. O que resulta na principal diferença quando comparados aos países em desenvolvimento, conforme pode ser observado no gráfico 1:

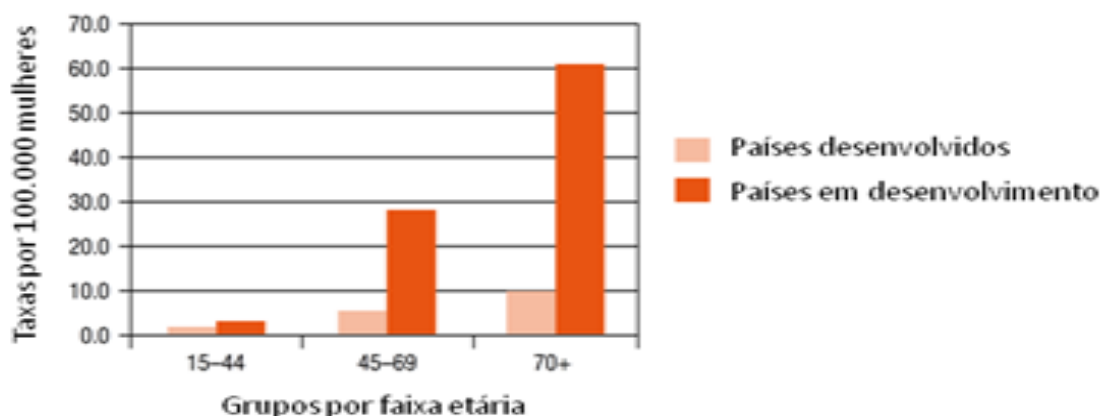
**Gráfico 1.** Distribuição das faixas etárias mais acometidas pelo câncer cervical em países desenvolvidos e em desenvolvimento.



**Fonte:** Adaptado de WHO, 2006.

O câncer cervical acomete mais comumente mulheres acima de 40 anos e mais raramente abaixo de 30 anos (WHO, 2006). Isso se deve ao fato do aparecimento das primeiras lesões cervicais acontecerem cerca de 10-20 anos após a infecção com o HPV. A faixa etária com maior incidência de mortes em decorrência do câncer cervical é nas mulheres entre 60 e 70 anos (WHO, 2006). Conforme observado no gráfico 2:

**Gráfico 2.** Relação entre faixas etárias mais incidentes e mortalidade quando comparados países desenvolvidos e em desenvolvimento.



Fonte: Adaptado de WHO, 2006.

Segundo dados do INCA, em 2014 o câncer de colo uterino é o terceiro tipo de neoplasia mais comum em mulheres no Brasil sendo estimado cerca de 15.590 novos casos para este ano, como mostra a figura 7.

**Figura 7.** Distribuição dos casos novos de cânceres mais incidentes em mulheres segundo a sua localização primária, exceto os cânceres de pele não melanoma.

	Localização primária	casos	%
<b>Mulheres</b> 	Mama Feminina	57.120	20,8%
	Cólon e Reto	17.530	6,4%
	Colo do Útero	15.590	5,7%
	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
	Glândula Tireoide	8.050	2,9%
	Estômago	7.520	2,7%
	Corpo do Útero	5.900	2,2%
	Ovário	5.680	2,1%
	Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
	Leucemias	4.320	1,6%

Fonte: Adaptado do INCA, 2014.

Quando analisados somente os estados da Região Nordeste, o Estado Pernambuco tem a segunda maior incidência de casos novos no ano de 2014, a cada 100.000 mulheres. Ficando atrás apenas do Estado da Bahia, mas quando analisamos a taxa bruta, observamos que o estado de Pernambuco passa a ocupar o terceiro lugar, ficando atrás do Piauí e do Maranhão (INCA, 2014). Como apresentado na tabela 2:

**Tabela 1.** Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência na região Nordeste por 100.000 habitantes e números de casos novos do câncer cervical.

<b>Estado</b>	<b>Casos</b>	<b>Taxa Bruta</b>
Alagoas	310	17,93
<b>Bahia</b>	<b>1.030</b>	<b>14,43</b>
Ceará	930	20,27
Paraíba	290	14,43
Maranhão	880	26,25
<b>Pernambuco</b>	<b>970</b>	<b>20,47</b>
Piauí	400	23,91
Rio Grande do Norte	260	15,80
Sergipe	210	19,50

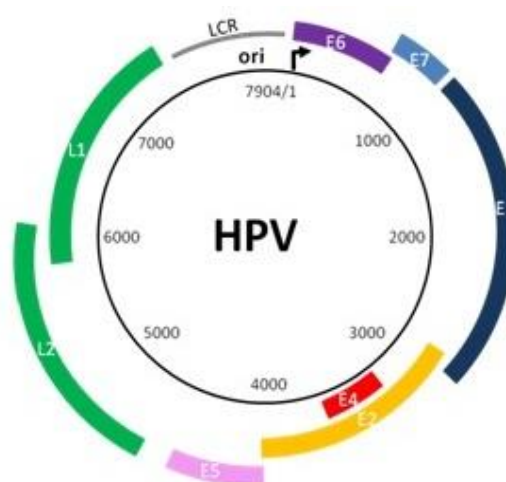
Fonte: Adaptado do INCA, 2014.

#### 4 - PAPILOMA VIRUS HUMANO COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Pertencentes à família Papovaviridae, o Papilomavírus é um vírus com diâmetro variando de 44 a 55nm, estrutura icosaédrica não envelopada composto por um capsídeo consistindo de 72 capsômeros, possuem o material genético covalentemente fechado formado por em uma dupla fita de DNA com aproximadamente 8000 pares de bases (BURN, 2003). Seu estudo é de grande relevância por ele ser responsável por provocar alterações nos tecidos epiteliais, tanto na epiderme como nas mucosas, onde causam um crescimento epitelial anormal em forma de papilas, as verrugas. Estando também envolvidos no desenvolvimento de processos cancerígenos em diversos sítios anatômicos. (ROSENBLATT et al., 2005).

A estrutura gênica desse microorganismo tem o seu DNA formado pela reunião de 3 regiões: a região controladora de genes (RCG), a região precoce (E) e a região tardia (L). A região tardia é formada por dois genes, o L1 e o L2, que tem como função a produção do capsídeo viral, e a região precoce é dividida em seis genes: E1, E2, E4, E5, E6 e E7, estes são responsáveis pela regulação do ciclo viral, manutenção e integração do vírus ao DNA da célula (ZUR HAUSEN, 1999; BURN, 2003).

**Figura 2.** Representação esquemática da estrutura genômica do Papilomavirus Humano.



Fonte: Adaptado de Doorbar, 2006.

O HPV é um vírus epiteliotrópico que causam alterações em dermes e mucosas, sendo encontrados em infecções de diferentes órgãos, como o canal cervical, anus, pulmão, cavidade oral, laringe, faringe. Estas alterações teciduais são causadas porque o vírus tem a capacidade de alterar o ciclo celular da célula infectada inativando genes supressores de tumor, o que leva a uma proliferação celular descontrolada, conseqüentemente um crescimento anormal do tecido, o que vem a formar posteriormente um tumor(MOODY et al., 2010).

Quanto a capacidade de desenvolver uma lesão os HPV são classificados em HPV de alto e baixo risco oncogênico. Segundo o Centro de Informações sobre HPV e Câncer da Organização Mundial de Saúde (WHO/ICO) os HPV de alto risco mais prevalentes mundialmente são os 16, 18, 31, 33 e 35 e os de baixo grau são os 6 e 11(ICO, 2013). Tendo diferentes prevalências apenas mudando de regiões.

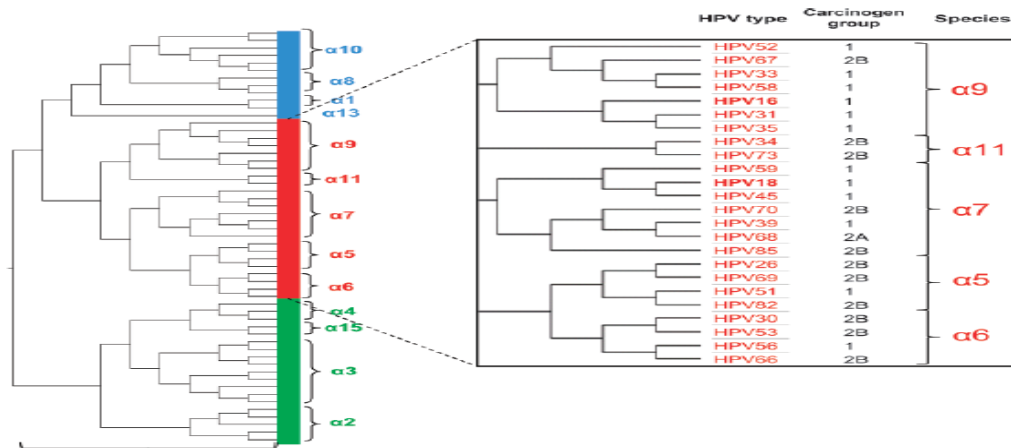
Os HPV de alto grau estão associados ao desenvolvimento de lesões intra-epiteliais e invasivas, enquanto que os HPV de baixo grau são frequentes em alterações epiteliais ditas benignas do tipo verrucosas ou condilomatosas (MUNOZ, 2003).

As espécies de HPV do gênero alfa são as responsáveis por infectar mucosas, incluindo a região anogenital e da cavidade oral. O dendograma (figura 4) do grupo alphapapillomavirus mostra três ramos distintos, onde a barra azul (que compreende espécies  $\alpha 1$ ,  $\alpha 8$ ,  $\alpha 10$  e  $\alpha 13$ ) representa o ramo dos tipos de HPV que causam verrugas genitais, a barra verde (que compreende espécies  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ , e  $\alpha 15$ ) os que causam infecções comensais e a barra vermelha (que compreende espécies  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ ,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$  e  $\alpha 11$ ) os que estão associados com o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e até mesmo o câncer (SCHIFFMAN et al., 2011).

Os dados de classificação de risco do HPV segundo a Agência Internacional para pesquisas sobre o Câncer (IARC) são confirmados pelo dendograma, visto que todos os HPV classificados por este órgão como carcinógenos de grupo 1 (alto risco carcinogênico) sendo eles: HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, pertencem ao ramo da barra vermelha, onde é encontrado também outros tipos de HPV, como o HPV-68, que segundo a

classificação da IARC é um carcinógeno do grupo 2A (provavelmente cancerígeno para os seres humanos), e vários outros tipos que são considerados como carcinógenos do grupo 2B (possivelmente carcinogênico) (SCHIFFMAN et al., 2011).

**Figura 3.** Dendograma do gênero alfa do HPV.

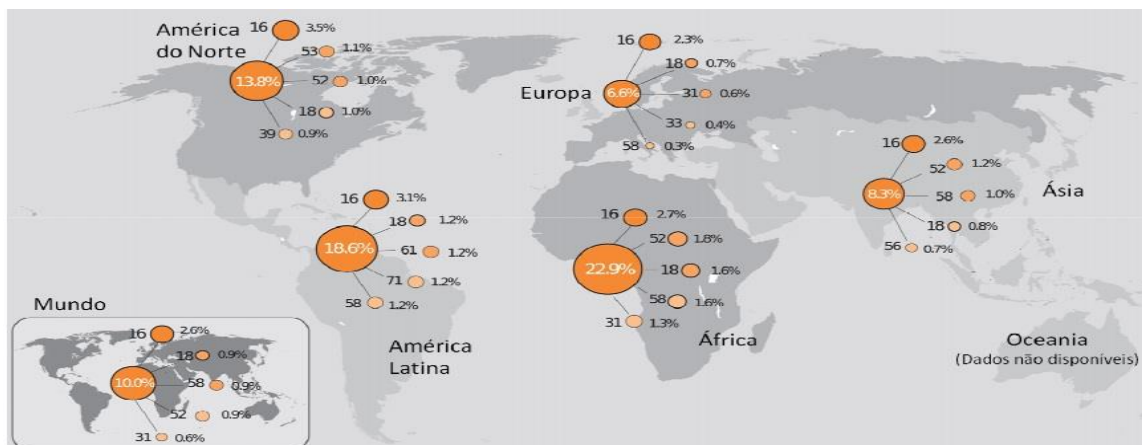


Fonte: Adaptado de YugawaandKiyono, 2009.

## 5 - EPIDEMIOLOGIA DO HPV

Em relação aos tipos virais mais incidentes no mundo, há diferentes incidências continentais como observamos na figura 8:

**Figura 8.** Prevalência da infecção pelo HPV e os cinco tipos de alto risco mais frequentes no mundo entre mulheres com citologia normal.



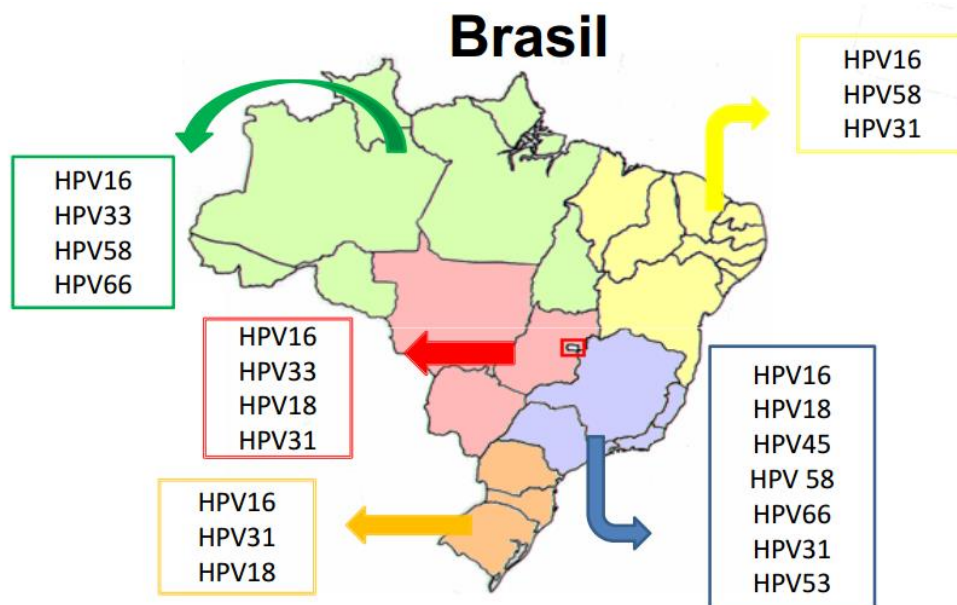
Fonte: Modificado de IARC, 2012.

Nesta figura é possível observar que o HPV 16 é o mais incidente no mundo, mas o segundo lugar é ocupado por 3 tipos virais, 18, 53 e 52, nos continentes, diferente do que se observava a alguns anos, onde o HPV-18 ocupava sozinho o segundo lugar.

As prevalências mundiais dos tipos de HPV associados ao câncer cervical mostram que o HPV-16 é o de maior incidência, sendo seguido do HPV-18, porém essa prevalência sofre modificações com as variações geográficas. Estudos extensos têm demonstrado a presença do HPV-16 como o mais incidente em 21 países estudados. Já o HPV-18 possui maior prevalência na Argélia e Indonésia (ROSENBLATT *et al.*, 2005). Já no estado de Pernambuco – Brasil, o HPV-31 encontra-se como o segundo tipo viral mais prevalente, diferente do restante do mundo (FREITAS *et al.*, 2012), assim como é o segundo mais prevalente em toda região Sul (INCA, 2013)

Quando observamos o Brasil dividido em suas 5 regiões o quadro se repete, temos o HPV-16 como mais incidente em todas regiões, mas o segundo lugar só é ocupado pelo HPV-18 na região Sudeste, nas demais há uma grande variação dos tipos com mostra a figura 9:

**Figura 9.** Distribuição dos tipos virais mais incidentes nas regiões do Brasil.



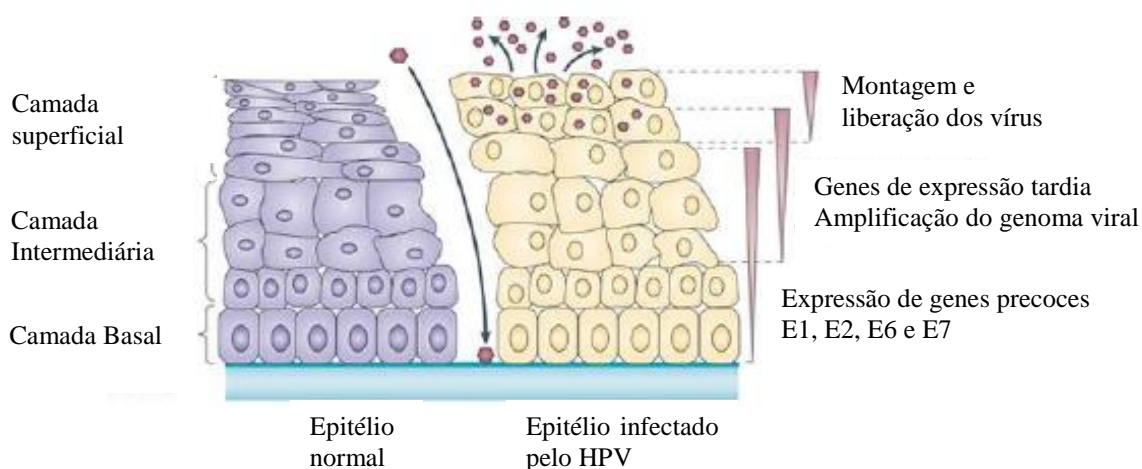
Fonte: adaptado do INCA, 2013.

Uma maneira de evitar a infecção é a adoção das vacinas para HPV disponíveis no mercado que previne contra os HPV dos tipos 16 e 18 (Cervarix/GSK) e 6, 11, 16 e 18 (Gardasil/Merck), embora a profilaxia não previna a infecção dos vírus remanescentes de alto risco oncogênico e infecções múltiplas (SCARINCI et al., 2010; STANLEY, 2010).

## 6 - RELAÇÃO HPV/CÂNCER CERVICAL

O vírus HPV penetra no tecido através de microlesões no epitélio onde chegam até as células basais, estas possuem receptores de membrana que reconhecem as proteínas do capsídeo viral, sendo posteriormente o vírus internalizado por um processo de fagocitose (EVANDER et al., 1997). Esse processo é importante para o ciclo viral, pois o vírus necessita de mecanismos da célula para completar seu desenvolvimento. O ciclo biológico do HPV está totalmente ligado ao das células epiteliais hospedeiras, os queratócitos, onde a replicação viral acompanha a diferenciação e a maturação, sendo nas camadas superiores do epitélio em que se encontra maior atividade replicativa e maior quantidade de partículas virais (MOODY et al., 2010).

**Figura 4.** Mecanismo de infecção viral e de disseminação de partículas virais maduras



Fonte: Adaptado de Moody et. al, 2010.

Internalizado na célula o vírus passa por um processo onde permanece apenas replicando seu material genético e ainda não tem nenhum relacionamento direto com o DNA da célula infectada, este estágio é chamado de fase episomal. Nesta fase ocorre a expressão dos genes da região precoce e permitem a sobrevivência do vírus. Cada gene provavelmente é responsável por alguma fase do ciclo viral, como por exemplo, o gene E1 que atua na replicação do DNA, E2 no controle da transcrição, E4 na maturação do vírus e alterações da matriz intracelular, e os genes E5, E6 e E7 que estão envolvidos

com a integralização do vírus com o genoma humano e com a inibição de proteínas oncogênicas (GARLAND, 2002).

**Quadro1.** Relação entre os genes de Papilomavírus humano e suas referidas funções.

Expressão Gênica	Genes	Função
Precoce	E1	Replicação do DNA viral
	E2	Controle da transcrição e replicação
	E4	Maturação do vírus e alteração da matriz intracelular
	E5, E6, E7	Estímulo da proliferação e transformação celular
Tardia	L1	Codifica proteína principal do capsídeo
	L2	Codifica proteína secundária do capsídeo

Fonte: Adaptado de WOODMAN et al., 2007

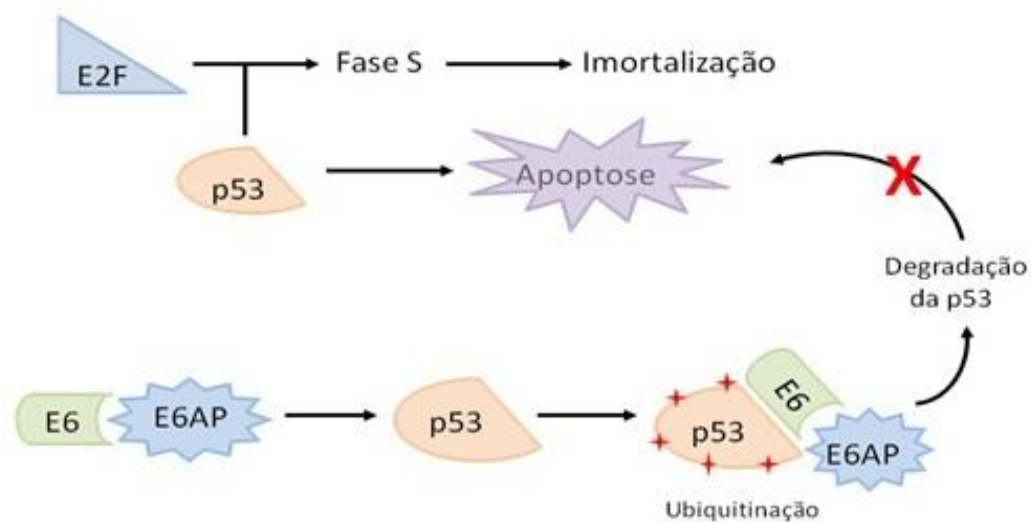
Após a replicação do vírus irá ocorrer à expressão dos genes de expressão tardia, o L1 e o L2, estes são responsáveis pela produção do capsídeo viral. Os vírus que não se integrarem com o genoma celular receberão as proteínas do capsídeos formando novos vírus que irão acompanhar a maturação da célula desde a camada basal até a camada mais superficial do epitélio, onde as células mais fragilizadas se rompem e liberam uma alta carga viral com grande potencial infectivo.

Ainda na fase episomal a expressão do gene E2 irá ativar a região controladora de genes (LCR), a partir de então os genes E6 e E7 começarão a ser expressos. Quando a quantidade de proteínas E6 e E7 ultrapassam a quantidade de E2 expressa, ocorre à integralização do genoma viral com o genoma celular, que irá ocorrer nas regiões altamente instáveis do cromossomo 14. Com essa integralização o DNA viral perde seus genes E4 e E5, os genes E6 e E7 permanecem longe do ponto de integração, isto sendo um mecanismo de defesa viral(WOODMAN et al., 2007).

A célula apresenta uma solução para o descontrole do ciclo viral, pois a proteína p53 atua inativando a E2F levando a célula a apoptose. Porém, a

proteína p53 em uma célula infectada também está sendo inibida. A proteína E6 codificada pelo HPV se liga a proteína celular E6-associado (E6AP), esta proteína apresenta uma ligação de alta energia com ubiquitina. O complexo E6-E6AP ativa uma ligase de ubiquitina que irá transferir a ubiquitina da E6AP para a proteína p53, esta transferência irá causar a sua degradação impedindo assim que a célula entre em apoptose, levando a célula para uma constante divisão e consequente imortalização (TALIS et al., 1998; THOMAS e BANKS, 1999; SCHEFFNER e WHITAKER, 2003).

**Figura 5.** Mecanismo de ação da oncoproteína E6.



Fonte: Adaptado de Moody et. al, 2010.

## 7- PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CANCER DE COLO DO ÚTERO

Dentre todos os tipos de câncer, o câncer de colo do útero é um dos que apresentam um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, chegando a níveis perto de 100% (SILVA et al., 2009).

A detecção precoce do câncer de colo uterino em mulheres assintomáticas (rastreamento), por meio do exame de Papanicolaou, permite a detecção de lesões precursoras e da doença em estágios iniciais, antes mesmo do aparecimento dos sintomas (SILVA et al., 2009).

### 7.1 CITOLOGIA ONCÓTICA (PAPANICOLAOU)

A abordagem mais efetiva para o controle do câncer do colo do útero vem sendo o rastreamento por meio do exame preventivo de Papanicolaou, trata-se de um exame rápido, de baixo custo e efetivo para a detecção precoce do câncer cervical. Uma vez que o câncer do colo do útero tem longa fase pré-clínica e o exame de Papanicolaou deve ser repetido periodicamente, espera-se que as lesões precursoras que não tenham sido identificadas num exame o sejam em ocasiões subsequentes (MARTINS et al., 2005).

No Brasil, desde 1988, o Ministério da Saúde tem seguido a recomendação da Organização Mundial de Saúde que propõe um exame de Papanicolaou a cada três anos em mulheres entre 25 e 60 anos de idade, após dois controles anuais consecutivos com resultado normal (INCA, 2003).

A medida da efetividade do exame de Papanicolaou em reduzir taxas de morbimortalidade por câncer do colo do útero vem de duas fontes: de estudos comparativos de tendências temporais, que têm mostrado redução nas taxas de incidência em alguns países, seguida à introdução de programas populacionais de rastreamento (DAY, 1986), e de estudos epidemiológicos do tipo caso-controle, que têm indicado um risco elevado de desenvolver câncer do colo do útero entre mulheres que nunca foram submetidas ao exame de Papanicolaou, além de aumento no risco proporcional ao tempo decorrido desde o último exame (HERRERO et al., 1992; ELUF-NETO et al., 1994).

Gustafsson et al., 1997, trabalharam com os dados dos registros de câncer de 17 países e observaram o comportamento da taxa de incidência do

câncer do colo do útero ajustada por idade, antes e depois da introdução do rastreamento. Em 11 países a redução foi marcante, variando de 27% na Noruega a 77% na Finlândia. Nas outras seis populações a redução foi inferior a 25%.

Nos Estados Unidos, há 50 anos, o carcinoma do colo do útero era a principal causa de morte por câncer entre as mulheres, porém a taxa de mortes declinou em dois terços, e atualmente essa neoplasia constitui a oitava causa importante de mortalidade por câncer. Neste país o câncer do colo do útero causa cerca de 4.500 mortes anualmente, atrás dos câncer de pulmão, mama, cólon, pâncreas, ovários, linfonodos e sangue. Em contraste com essa redução da mortalidade, a frequência de detecção de cânceres iniciais e de condições pré-cancerosas é elevada (KUMAR et al., 2005).

Grande parte do mérito dessas conquistas expressivas cabe à eficiência do teste citológico de Papanicolaou em detectar o pré-câncer cervical e também a facilidade de acesso ao colo do útero para a realização de colposcopia e biopsia. Há uma estimativa de 13.000 casos novos de câncer invasivo por ano e quase um milhão de condições pré-cancerosas (lesões escamosas intraepiteliais) de graus de graus variados (KUMAR et al., 2005).

Assim, está claro que o rastreamento com o esfregaço de Papanicolaou tem aumentado a detecção de cânceres potencialmente curáveis e a detecção e erradicação de lesões pré-invasivas, algumas das quais evoluiriam para um câncer, caso não fossem descobertas (KUMAR et al., 2005).

No entanto, a realização deste exame pode apresentar algumas falhas relacionadas à vulnerabilidade com erros de coleta, de preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados. Por estas razões, os estudos têm apresentado grande variabilidade nas estimativas de sensibilidade e especificidade do exame (DERCHAIN et al, 2005; AMARAL et al, 2008; PINTO et al, 2012).

Alguns países têm adotado além do exame citopatológico, o rastreamento pela detecção do papilomavírus humano. Estudos recentes que utilizaram técnicas moleculares, em amostras citológicas negativas colhidas anteriormente ao desenvolvimento do câncer, constataram a presença do DNA-HPV em cerca de 6 anos antes do aparecimento da doença. Portanto a detecção de DNA-HPV, mesmo em citologia negativa, inclui a paciente em um

grupo de maior risco, visando a detecção precoce de lesões intra-epiteliais, o que contribuiria com a diminuição dos índices de mortalidade (WANDERLEI-SILVA et al., 2005; QUINT et al., 2006).

## 7.2 - Vacina contra o HPV

Outra forma de prevenção contra o desenvolvimento do câncer do colo do útero é prevenindo a infecção pelo seu agente causal, ou seja, prevenindo a infecção pelo HPV. Pensando nisso, a indústria farmacêutica desenvolveu vacinas que combate esse patógeno. Atualmente, existem duas vacinas profiláticas eficazes contra o HPV disponíveis comercialmente, a Cervarix™, fabricada pela GlaxoSmithKline, esta é uma vacina bivalente, já que fornece uma proteção contra os HPV-16 e 18, e a vacina Gardasil™, fabricada pela Merck Sharp & Dohme, que é uma vacina de cunho quadrivalente visto que protege contra os HPV-16,18, 6 e 11 (VILLA et al., 2005; GASPARINI et al., 2011).

A vacinação estimula a produção de anticorpos neutralizantes de vírus no soro e foi mostrado ser altamente imunogênica e bem tolerada na Fase I de ensaios. No ensaio de Fase II, foram utilizados três ensaios controlados por placebo, sendo testada, uma vacina monovalente HPV-16, uma vacina bivalente HPV-16/18 e uma candidata a vacina quadrivalente HPV-6/11/16/18, que demonstraram consistentemente uma proteção quase completa contra a infecção persistente com tipos de HPV alvo. Além disso, estes estudos confirmaram a segurança das vacinas e mostrou resposta imune fortes que eram várias ordens de grandeza maior do que os observados após a infecção natural (PAAVONE et al., 2009).

Os ensaios de Fase III foram realizados em todos os continentes, exceto África, e demonstraram que as vacinas protegem contra neoplasias histologicamente confirmadas, lesões intra-epitelial cervical (NIC) e adenocarcinoma in situ (AIS) associado com os tipos de HPV alvo sob a condição de que os indivíduos não estavam infectados com um ou mais tipos no início. Ambas as formulações de vacinas apresentaram um bom perfil de segurança (PAAVONE et al., 2009).

Não foi notado qualquer efeito terapêutico, visto que as mulheres que foram testadas que eram positivo para o DNA do HPV antes da vacinação não

mostraram nenhuma proteção contra as doenças associadas a infecção pelo HPV (PAAVONE et al., 2009).

Pelo menos 110 países licenciou a vacina contra o HPV bivalente (Cervarix <sup>TM</sup>), e mais de 120 países já licenciou a vacina quadrivalente (Gardasil). No entanto, o licenciamento não significa que todos esses países estão atualmente fornecendo a vacina dentro do setor público (GARLAND e SMITH, 2010). A inclusão da vacina contra o HPV em programas nacionais de imunização tem sido bastante variada, porém, em 2012, dos 51 países que implementaram programas nacionais de vacinação do HPV, apenas seis foram países em desenvolvimento, que são exatamente os países que tem a maior incidência de desenvolvimento de câncer cervical (PATH, 2012).

O grupo-alvo primário de vacinação contra o HPV são meninas com baixa idade, pois, sendo estas vacinas de cunho profilático a vacinação deve ser feita antes do início da atividade sexual, portanto, antes do HPV ser adquirido (WHO, 2006).

No Brasil, o Ministério da Saúde anunciou a oferta da vacina quadrivalente contra o HPV na rede pública de saúde destinada a meninas de 11 a 13 anos no ano de 2014, com inclusão de pré-adolescentes entre 9 e 11 anos no ano de 2015, como forma de evitar o câncer cervical, vulvar e vaginal, lesões pré-cancerígenas e verrugas genitais (PORTAL BRASIL, 2013).

Porém, para implementação de vacinas como método de prevenção contra o câncer de colo do útero são necessários estudos de identificação de genótipos dos HPV mais incidentes em uma região, visto que o perfil genotípico do HPV é variável de acordo com as diferentes regiões e que a vacina tem atuação tipo específico. Assim, a vacina pode não ser tão eficaz se os HPV de maior incidência em certa região não forem compatíveis com os HPV que a vacina consegue fornecer proteção.

### 7.3 - TRATAMENTO PARA O CÂNCER CERVICAL

O tratamento das pacientes portadoras desse câncer baseia-se na cirurgia, radioterapia e quimioterapia e dependerá do estadiamento da doença, das condições clínicas da paciente, tamanho do tumor, tipo de tumor e de sua extensão e fatores pessoais, como idade e desejo de ter filhos (INCA, 2000).

O tratamento cirúrgico consiste na histerectomia, onde segundo Rutledge e Piver podem apresentar diferentes tipos dependendo da retirada dos órgão na cirurgia (BEREK e HACKER, 2005). Os tipos de histerectomia, segundo Rutledge e Piver, estão descritos na tabela abaixo:

Quadro2. Classificação dos tipos de histerectomia segundo Rutledge e Piver.

Tipo	Descrição
I	<u>Histerectomia simples extrafacial</u>
II	<u>Histerectomia com remoção de metade dos paramétrios e útero-sacros com ressecção do terço superior da vagina</u>
III	<u>Histerectomia com remoção completa dos paramétrios e útero-sacros, incluindo terço superior da vagina</u>
IV	<u>Histerectomia com remoção de todo o tecido periuretral, ligadura da artéria vesical superior e ressecção de três quartos da vagina</u>
V	<u>Histerectomia com remoção da porção distal dos ureteres e bexiga</u>

Fonte: Adaptado de Berek J.S., Hacker N.F. Practical Gynecologic Oncology 4th edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.352.

## CONCLUSÃO

O câncer de colo do útero é um tipo de câncer que apresenta uma progressão lenta, sendo estimado um período em torno de 20 anos desde a infecção pelo HPV até a implantação do câncer invasivo, passando neste período por lesões pré-cancerosas de baixo, alto grau e carcinoma in situ. Estas lesões pré-cancerosas são de fácil detecção através do exame citológico de Papanicolaou, tornando-o assim um tipo de câncer que apresenta as melhores formas de prevenção, podendo a eficácia da prevenção chegar a 100% utilizando-se o exame preventivo citológico, ou exame de Papanicolaou,.

Outra forma de prevenir este tipo de câncer é prevenindo a infecção pelo agente etiológico envolvido com essa patologia, no caso o HPV, visto que esse vírus está relacionado em mais de 90% dos casos do câncer cervical, logo a implantação das vacinas contra HPV também apresenta uma forma eficaz de prevenção contra o câncer cervical. Entretanto, a eficácia desta vacina irá depender do perfil genotípico da região que adotar essa forma de prevenção, visto que, existem próximos de 150 tipos de HPV e que os perfis genotípicos da infecção pelo HPV sofrem mudanças em diferentes áreas geográficas, além de que, as vacinas disponíveis no mercado contra HPV só garantem proteção contra até quatro tipos virais (16, 18, 6 e 11).

Contudo, apesar de a prevenção poder ser um método bastante eficaz e de relativo baixo custo, os casos de câncer cervical apresentam alta incidência em países em desenvolvimento, sendo o tratamento desta neoplasia bem mais cara e traumatizante para a paciente do que a prevenção.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, R. G.; MANRIQUE, E. J. C.; GUIMARÃES, J. V.; SOUZA, P.J.; MIGNOU, J. R. Q.; XAVIER, A.F. Influência da adequabilidade da amostra sobre a detecção de lesões precursoras do câncer cervical. *Rev bras inecol e obstet.* v. 30 p. 556-60. 2008.

BEREK J.S., HACKER N.F. *Practical Gynecologic Oncology.* Edition Philadelphia. 4º Ed. 2005.

BOICEA, A.; PATRASCU, A.; SURLIN, V.; ILIESCU, D.; SCHENKER, M.; CHIUTU, L. Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* v. 53 p. 735–741. 2012.

BOONLIKIT, S. Correlation between Reid's colposcopic index and histologic results from colposcopically directed biopsy in differentiating high-grade from low-grade squamous intraepithelial lesion at Rajavithi Hospital. *Med Assoc Thai,* v. 94 p. 59-65. 2011.

BOSCH, F.X.; BURCHELL, A.N.; SCHIFFMAN, M. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine.* v. 10 p.1-16. 2008.

BRUNI, L.; DIAZ, M.; CASTELLSAGUÉ, M.; FERRER, E.; FERRER, E.; BOSCH, F. X.; DE SANJOSÉ, S. Cervical Human Papillomavirus prevalence in 5 continents: meta analyses of 1 milion woman with normal cytological findings. *Journal of Infectious Disease.* v. 202 p.1789-99. 2010.

BURN, E. M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev.* v. 16 p.1-17. 2003.

CASTELLSAGUE X, BOSCH FX, MUNOZ N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Resb.* v. 89 p.191-9. 2002.

CUZICK, J.; BERGERON, C.; VON KNEBEL DOEBERITZ, M. **New technologies and procedures for cervical cancer screening.** *Vaccine.* v. 30 p. 107-116. 2012.

DAY, N. E. The epidemiological basis for evaluating different screening policies. IARC. 1986.

DERCHAIN, S. F. M.; LONGATTO, F. A.; SYRJANEN, K.J. Neoplasia intraepitelial cervical: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet.* v. 27 p. 425-33. 2005.

ELUF-NETO, J.; BOOTH, M.; MUÑOZ, N.; BOSCH, F. X.; MEIJER, C. J.; WALBOOMERS, J. M. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer.* v. 69 p. 114-9. 1994.

EVANDER, M.; FRAZER, I. H.; PAYNE, E. Identification of the  $\alpha 6$  integrina as a candidate receptor for papilomavirus. *J Virol.* v. 71 p. 5449-59. 1997.

FRANCO E. L.; DUARTE-FRANCO E.; FERENCZY A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Canadian Medical Association Journal.* v. 164, n.7, p.1017-1025. 2001.

FRAZER, I. H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol.* v. 4 p. 46-54. 2004.

FREITAS A. C.; GURGEL, A. P. A. D.; CHAGAS, B. S.; COIMBRA, E. C.; AMARAL, C. M. M.; Susceptibility to cervical câncer. **Overview.** v. 126, n.2, p. 304-311. 2012.

GARLAND, S.M.; SMITH, J.S. Human papillomavirus vaccines: current status and future prospects. *Drugs.* v. 70 p. 1079–1098. 2010.

GASPARINI R, et al. Safety and tolerability of bivalent HPV vaccine: an Italian post-licensure study. *Human Vaccine.* v. 7 p. 136-146. 2011.

GREENBERG, M. D.; Reid's colposcopic index. In: APGAR, B.S.; BROTZMAN, G.L.; SPITZER, M. *Colposcopy: principles and practice: an integrated textbook and atlas.* Editora Philadelphia. 1<sup>o</sup> Ed. 2002.

GUSTAFSSON, L.; PONTEN, J.; ZACK, M.; ADAMI, H. O. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control.* v. 8 p. 755-63. 1997.

HERRERO, R.; BRINTON, L. A.; REEVES, W. C.; BRENES, M. M.; DE BRITON, R. C.; GAITAN, E. Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study. *Int J Epidemiol.* v. 2 p. 1050-6. 1992.

HUANG, L. W.; CHAO, S. L.; LEE, B. H. Integration of human papillomavirus type-16 and type-18 is very early event in cervical carcinogenesis. *J Clin Pathol.* v. 61 p. 627-31. 2008.

ICO. Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cancer, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Câncer do Colo do Útero. *Revista Brasileira de Cancerologia.* v. 46 p. 351-54. 2000.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Diretrizes Brasileiras para o rastreio do Câncer do Colo do Útero. Ministério da Saúde. 2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Inca**. Rio de Janeiro. 2014.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER – IARC. Introdução à anatomia do colo uterino. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=1>. Acesso em: 18/09/2013.

JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M. M.; FERLAY, J.; WARD, E.; FORMAN, D. Global cancer statistics. *A Cancer Journal of Clinicians*. v. 61. 2011.

JUNIOR, J. E.; GIRALDO, P. C.; GONÇALVES, A. K. Marcadores imunoistoquímicos de lesões precursoras do câncer do colo uterino associadas ao hpv: o papel da proteína de supressão tumoral p16ink4a. *J bras Doenças Sex Transm*. v 18 p. 62-65. 2006.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica – Texto e Atlas*. Editora Guanabara Koogan. 11<sup>o</sup> Ed. 2008.

KANESHIMA, E.N.; BIDOIA, C.C.G.; GABRIEL, M.; SUZUKI, L.E.; CONSOLARO, M.E.L. Aplicação do Método PCR-RFLP para Tipagem de HPV em Infecções Cervicais de Pacientes Atendidas no Lepac, Universidade Estadual de Maringá. *Acta Scientiarum Maringá*. v. 23 p.731-737. 2001.

KOSS, L.G.; GOMPEL, C. *Introdução à Citopatologia Ginecológica: com Correlações Histológicas e Clínicas*. Editora Roca. 1<sup>a</sup> Ed. 2006.

KULAMA, S. M.; SYRJANEN, S. M.; GYLLENSTEN, U. B.; SHABALOVA, I. P.; PETROVICHEV, N.; TOSI, P. Early integration of high copy HPV 16 detectable in women with normal and low grade cervical cytology and histology. *J Clin Pathol*. v. 59 p. 513-17. 2006.

KUMAR, V.; ABUL, K.; FAUSTO, N. *Robbins e Cotran, Patologia - Bases Patológicas das Doenças*. Editora Elsevier. 7<sup>o</sup> Ed. 2005.  
LIN, T.Y.; TEIXEIRA, M.J.; UNGARETTI JR. A.; KAZIYAMA, H.H.; BOGUCHWAL, B. *Dor pelviperineal*. *Rev. Med*. v. 80 p. 351-74. 2001.

McNICOL, A.M.; FRAQUHARSON, M. A. *In situ hybridization and its diagnostic applications in pathology*. *J Pathol*. 1997.

MONSONEGO, J. Epidemiologia e história natural. **Infecções e Doenças Genitais causadas pelo HPV: Diagnóstico e Tratamento**. Revinter, p 11-30. 2010.

MUNOZ, N.; BOSCH, F. X.; DE SANJOSE, S.; HERRERO, R.; CASTELLSAGUE, X.; SHAH, K. V.; SNIJDERS, P. J. F.; MEIJER, C. J. L. M. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *J Engl of Medicine*. v. 348 p. 518-527. 2003.

MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; DE SANJOSE, S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. v. 348 p. 518-27. 2006.

NISHIWAK, M.; YAMAMOTO, T.; TONE, S.; MURAI, T. Genotyping of Human Papillomaviruses by a Novel One-Step Typing Method with Multiplex PCR and Clinical Applications. *Journal of Clinical Microbiology*. v. 46 p. 1161. 2008.

PAAVONE, J.; NAUD, P.; SALMERÓN, J. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjunvated vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types. *Lancet*. v. 374 p. 301-14. 2009.

PATH. Conducting formative research for HPV vaccination program planning practical experience from PATHPATH. United States (2012).

PINTO, A. P.; DEGEN, M.; VILLA, L.L.; CIBAS, E. S. Immunomarkers in gynecologic cytology: the search for the ideal 'biomolecularPapanicolaou test' *ActaCytol*. v. 56 p. 109-21. 2012.

PIRES-ALVES, M.; NOVAIS, C.M.; Silva, F.F. PCR em Tempo Real- Uma Inovação Tecnológica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). *Revista Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento*. v. 33. 2004.

PORTAL BRASIL. Cobertura da vacina HPV será ampliada a partir de 2014. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/noticias/arquivos/2013/09/18/cobertura-da-vacina-hpv-sera-ampliada-a-partir-de-2014>. Acesso em: 18/09/2013.

QUINT, W.G.V.; PAGLIUSI, S.R.; LELIE, N. Results of the First World Health Organization International Collaborative Study of Detection of Human Papillomavirus DNA. *Journal of Clinical Microbiology*. v. 44 p. 571-579. 2006.

ROSENBLATT, C.; WROCLAWSKI, E. R.; LUCON, A. M.; PEREYRA, E. A. G. HPV na Prática Clínica. Ed. Atheneu. 1º Ed. 2005.

SCHEFFNER, M.; WHITAKER, N.J. Human papillomavirus induced carcinogenesis and the ubiquitin-proteasome system. *Semin Cancer Biol.* v. 13 p. 59-67. 2003.

SCHIFFMAN, M.; WENTZENSEN, N.; WACHOLDER, S.; KINNEY, W.; GAGE, J. C.; CASTLE, P. E. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* v. 103 p. 368-383. 2011.

SILVA NETO, J. C. Citologia Clínica do Trato Genital Feminino. Editora Revinter. 1ª Ed. 2012.

SILVA, A. M. T. C.; AMARAL, M. V. T.; DA CRUZ, A. D. HPV e Câncer: O Papel do Papiloma Vírus Humano na Carcinogênese. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento.** v. 29, p. 48-54. 2002.

SILVA, V. C. G.; RESENDE, C. L. Adesão das acadêmicas de enfermagem do Centro Universitário da Grande Dourados ao exame preventivo Papanicolaou. *Interbio.* v. 3. 2009.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal- Definições, Critérios e Notas Explicativas. Editora Revinter. 2º Ed. 2005.

STANLEY, M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. **Gynecology and Oncology.** v. 117, p. s5-10. 2010.

TALIS, A. L.; HUIBREGTSE, J. M.; HOWLEY, P. M. O papel de E6AP na regulação dos níveis de proteína p53 em vírus do papiloma humano (HPV) células positivas e HPV-negativos. *J Biol Chem.* v.271 p. 6439-45. 1998.

THOMAS, M.; BANKS, L. Human papillomavirus (HPV) E6 interactions with Bak are conserved amongst E6 proteins from high and low risk HPV types. *J General Virol.* v. 80 p. 1513-17. 1999.

VILLA L, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* v. 6 p. 271-278. 2005.

WANDERLEI-SILVA, D.; NOBRE, M.; GONZAGA, R.S.; et al. High Quality DNA from Human Papillomavirus (HPV) for PCR/RFLPs. Brazilian Archives of Biology and Technology. v. 48 p. 37-40. 2005.

WOODMAN, C. B. J.; COLLINS, S. I.; YOUNG, L. S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nature. v. 7 p. 11-22. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Comprehensive Cervical Cancer Control A guide to essential practice**. Switzerland. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Preventing chronic disease: a vital investment. Switzerland**. 2006.

WU, S.F.; MENG, L.; WANG, S.X.; MA, D. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Published by Elsevier Ireland Ltd. 2005.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nature Reviews Cancer. v. 2 p. 342-350. 2002.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses in cancer human. ProcAssoc Am Phisicians. v. 6 p. 581-7. 1999.

**ANEXO**  
**DECLARAÇÃO**

Eu, **Monaliza Magalhães de Melo Freire**, portadora do documento de identidade RG 1322150982, CPFn° 04112115520, aluna regularmente matriculada no curso de Pós-Graduação em Citologia Clínica, do programa de *Lato Sensu* da Faculdade INESP, declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítima autora da monografia cujo título é: **“Papiloma vírus humano e o surgimento do câncer cervical: formas de diagnostico e tratamento”**, 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 Recife, 12/09 de 2016.

Monaliza Magalhães de Melo Freire

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo funcionário da Secretaria da Pós- Graduação <i>Lato Sensu</i>
---

