

LILIANE RAUPP GOMES

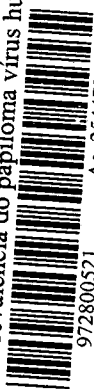
**PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)
DE ALTO-RISCO ONCOGÊNICO NAS LESÕES INTRA-
EPITELIAIS ESCAMOSAS DE BAIXO GRAU DO COLO
UTERINO**

Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.

N.Cham. TCC UFSC TO 0342

Autor: Gomes, Liliane Rau

Título: Prevalência do papiloma vírus hu



972800521

Ac. 254472

Ex.1 UFSC BSCCSM

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2002

**TCC
UFSC
TO
0342**

Ex.1

LILIANE RAUPP GOMES

**PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)
DE ALTO-RISCO ONCOGÊNICO NAS LESÕES INTRA-
EPITELIAIS ESCAMOSAS DE BAIXO GRAU DO COLO
UTERINO**

Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edson José Cardoso

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Sommacal

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2002

Gomes, Liliane Raupp.

Prevalência do Papilomavírus Humano de alto risco oncogênico nas lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau do colo uterino / Liliane Raupp Gomes. – Florianópolis, 2002.

27p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Câncer de colo uterino. 2. Papilomavírus. 3. Fatores de risco.
I. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha família, base da minha formação, da minha índole e motivo do meu maior orgulho. Aos meus pais, Lilia M^a. Raupp Gomes e Renato Salomão Gomes, meus exemplos de vida, de caráter, de dedicação e de afeto. Aos meus irmãos, Renata Raupp Gomes e Diego Raupp Gomes, meus amigos mais sinceros, em quem confio e com quem sei que posso contar. À minha sobrinha, Isadora Gomes de Assis, pela alegria e felicidade contagiantes. Ao meu cunhado, Luiz Carlos de Assis Júnior, minha cunhada, Deyse Carpes, e demais familiares, partes essenciais do meu alicerce, da minha referência.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, antes de tudo, a orientação do professor Dr. Luiz Fernando Sommacal, fundamental na idealização desse objetivo. Deixo, ainda, meu reconhecimento por todos os esclarecimentos e principalmente pelo encorajamento nas horas de desânimo.

Ao Dr. Gerson B. Dores, representando a *Digene*, instituição que concedeu o alicerce dessa pesquisa, assim como ao laboratório *DNAálise*, na pessoa da Dra. Maria Elisabeth Menezes, que possibilitou a realização desse ideal. Agradeço, também, a todas as funcionárias desse laboratório, que sempre demonstraram notável competência no exercício de suas funções e sempre me receberam com imensa simpatia.

Agradeço ao professor Dr. Afonso M. Batista da Silva pela compreensão, pelo inestimável auxílio e pelo exemplo de vida e de trabalho.

Ao Dr. Evandro Russo, obrigada pela assistência e pelas sugestões.

Ao Dr. Paulo Freitas pelo amparo e prestatividade.

Às minhas amigas, Andréa W. de Capistrano e Emanuelle E. da Cunha, pela cumplicidade e por compartilharem todas as angústias e alegrias desse caminho. Às demais amigas, contextualmente mais distantes, obrigada pelo porto seguro nos momentos tormentosos.

Obrigada, por último, às pacientes participantes dessa pesquisa e a todos os pacientes ao longo do curso, ao mesmo tempo nosso começo e nossa finalidade.

SUMÁRIO

RESUMO.....	vi
SUMMARY.....	vii
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVO.....	04
3 MÉTODO.....	05
4 RESULTADOS.....	07
5 DISCUSSÃO.....	14
6 CONCLUSÕES.....	20
NORMAS ADOTADAS.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
APÊNDICE.....	26

RESUMO

Virtualmente todos os cânceres do colo uterino são curáveis em sua fase pré-invasiva, contudo, como no câncer cervical mais de 70% das pacientes diagnosticadas apresentam a doença em estágio avançado na primeira consulta, essa é a segunda neoplasia maligna mais encontrada em toda população feminina do mundo. Vários fatores de risco são implicados no desenvolvimento desse tumor, como tabagismo, início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros, baixo nível socioeconômico, uso de contraceptivos orais, sendo o HPV (Papilomavírus Humano) o fator etiológico mais relacionado ao câncer cervical.

O estudo objetiva avaliar a prevalência do HPV de alto-risco oncogênico nas lesões intra-epiteliais escamosas (LIE) de baixo grau do colo uterino e relacioná-la aos demais fatores de risco.

Possui delineamento transversal e caráter descritivo.

As 32 mulheres sujeitas da pesquisa, selecionadas no ambulatório de oncologia genital do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, tinham diagnóstico histológico de LIE de baixo grau do colo uterino e foram submetidas a exame de biologia molecular para detecção da infecção pelo HPV.

A prevalência do HPV de alto-risco oncogênico nas LIE de baixo grau em nosso trabalho foi de 47%. Observamos uma maior proporção de mulheres infectadas entre as fumantes, assim como entre as usuárias anticoncepcionais hormonais. A prevalência do HPV de alto-risco foi maior também entre as que tiveram três ou mais parceiros durante a vida e entre as que tinham história de doença sexualmente transmissível.

Não encontramos relação entre idade, escolaridade, faixa etária em que ocorreu a coitarca e infecção pelo HPV de alto-risco.

SUMMARY

Virtually all the cervical cancers are curable in their preinvasive stage, nevertheless, as in this cancer more than 70% of patients have an advanced disease in their first medical advice, this is the second most common malign neoplasia in female population of the world. Several risk factors are implied in the development of this tumor, such as tobacco use, early age at first intercourse, history of multiple sexual partners, lower socioeconomic status and oral contraceptive use, however the etiological factor more associated with cervical cancer is the Human Papillomavirus (HPV).

The purpose of this study is to evaluate the prevalence of high-risk of oncogenesis HPV in low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) of uterine cervix and relate it to others risk factors. It has transversal delineation and descriptive character.

The 32 women subjects of this investigation, selected in the clinic of genital oncologia of Hospital Universitário from Universidade Federal de Santa Catarina, had histological diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion and were submitted to a molecular biology test to detect HPV infection.

The prevalence of high-risk HPV in low-grade squamous intraepithelial lesion in our study was 47%. We observed a bigger ratio of women infected among those who smokes, and those who use hormonal contraceptive methods. The prevalence of high-risk HPV was larger too among the ones who had three or more lifetime sexual partners and those who had history of any sexually transmissible disease.

We did not find association between age, education, age at first intercourse and high-risk HPV infection.

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino é a segunda neoplasia maligna mais encontrada em toda população feminina do mundo, perdendo somente para o câncer de pele¹. As taxas de incidência de câncer de colo uterino são geralmente altas em países onde a renda familiar é insuficiente para suprir as necessidades básicas². Nos Estados Unidos é a sétima causa mais comum de câncer¹. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer fez uma estimativa para o ano de 2002, em que a ocorrência dessa neoplasia viria logo a seguir do câncer de pele na população feminina³. A análise por região geográfica mostra que ele ocupa o primeiro lugar em incidência na região centro-oeste, terceiro lugar nas regiões centro-oeste e nordeste e sexto lugar nas regiões sul e sudeste. Em Santa Catarina ocupa o segundo lugar em incidência, assim como em Florianópolis³. Ao contrário do que ocorre nos países desenvolvidos, as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero continuam elevadas. No Brasil a taxa era de 3,44/100.000 em 1979, enquanto em 1999 era de 4,67/100.000, correspondendo a uma variação percentual relativa de 36%^{2,3}.

Por ser o mais comum dos tumores ginecológicos e por levar à morte um grande contingente de mulheres em idade útil, social e economicamente ativa, a neoplasia cervical uterina é responsável pelo desenvolvimento de métodos de pesquisa para diagnóstico precoce, desde Hinselmann com a colposcopia, Schiller com o teste usando iodo (ambos na década de 20) e principalmente George Papanicolaou (nas décadas de 30 e 40), fazendo com que esses tumores apresentassem um declínio da taxa de mortalidade⁴. O carcinoma invasor do colo uterino é precedido por alterações que acometem apenas o epitélio que reveste o colo, preservando o estroma do órgão⁵. São chamadas de lesões precursoras e apresentam alterações celulares (atípicas) e estruturais do epitélio de forma progressiva e são divididas em graus, conforme diferentes classificações, sendo que a mais utilizada atualmente é a classificação de Bethesda, elaborada em 1988, que divide as alterações em lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (correspondendo ao NIC I e alterações pelo HPV), lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (NIC II e III), células escamosas atípicas de significado indeterminado (atípicas secundárias à atrofia, inflamação ou traumatismos) e carcinoma de células escamosas^{4,5,7,8}.

O câncer de colo uterino tem uma fase pré-clínica. Entre a fase precursora e as manifestações clínicas transcorre, na maioria dos casos, um período de aproximadamente dez anos^{2,5}. Virtualmente todos os cânceres cervicais são curáveis em sua fase pré-invasiva, mas como mais de 70% das pacientes diagnosticadas apresentam a doença em estágio avançado na primeira consulta, fica reduzida esta possibilidade². Quanto mais precoce for a intervenção menor será a morbimortalidade e menores serão os custos desse tratamento^{2,4,5}.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o fator etiológico mais relacionado ao câncer do colo do útero é o HPV (Vírus do Papiloma Humano). Conforme entendimento atual esse vírus pode ser dividido em de “baixo-risco oncogênico” e de “alto-risco”⁷. Os de baixo-risco *quase* nunca são encontrados em cânceres invasivos, enquanto os de alto-risco são os mais freqüentemente associados a esses tumores⁷. É importante destacar que a infecção pelo HPV de alto-risco oncogênico não implica inevitável desenvolvimento de câncer⁷. Esse potencial carcinogênico pode estar associado à situação do DNA do HPV na célula. Em lesões benignas como um plasmídeo extracromossomal e integrado ao genoma da célula hospedeira quando maligno^{7,9}.

Muito embora a prevalência do HPV seja elevada, chegando a 50%, apenas uma proporção relativamente pequena de mulheres infectadas desenvolve o tumor do colo do útero⁹. Outros agentes provavelmente funcionam como co-fatores, como as más condições de higiene e alimentação, o tabagismo, o início precoce da atividade sexual, a multiplicidade de parceiros e o uso de contraceptivos orais^{4,5,7,8,9}. No entanto, devido à sobreposição desse conjunto de fatores a população mais exposta ao risco concentra-se entre mulheres na faixa etária de 25 a 59 anos com baixo nível sócio econômico⁴.

O manejo adequado das lesões precursoras é um ponto variável, uma vez que estas lesões possuem um destino ainda incerto: em algumas ocasiões desaparecem, em outras persistem ou progridem⁵. Acredita-se que quanto mais próximo do normal está o epitélio, maior a probabilidade de regressão, entretanto, sabe-se que é possível encontrar a presença simultânea de lesões intra-epiteliais de vários graus de anomalias em um mesmo colo uterino, o que reforça o cuidado que se deve ter com esse tipo de lesão⁵. O modelo de “contínuo biológico”, no qual toda lesão de alto grau seria a evolução de uma lesão de baixo grau, raramente ocorre⁶. A teoria mais aceita, atualmente é a que as considera duas lesões distintas⁶, sendo que a probabilidade de uma lesão pré-neoplásica tornar-se invasora aumenta com a severidade da atipia¹¹.

As lesões intra-epiteliais cervicais de baixo grau (NIC I e alterações compatíveis com HPV), possuem comportamento heterogêneo. Apesar de dois terços regredirem sem tratamento, em aproximadamente 20% das mulheres elas progredirão¹². Nos últimos anos, alguns estudos têm sugerido que o subtipo do HPV poderia estar relacionado com o comportamento das lesões de baixo grau, ao passo que os de alto-risco oncogênico estariam mais relacionados à progressão^{12,13}. Nosso trabalho pretende avaliar a prevalência dessa classe do HPV nas lesões de baixo grau, além de relacionar esse achado com outros possíveis cofatores para progressão dessa lesão.

Essa avaliação tem importância prática, uma vez que pacientes cujas lesões se apresentem associadas a vários fatores de risco, merecem um planejamento terapêutico diferenciado, seja um acompanhamento mais cuidadoso ou a destruição da área alterada.

2 OBJETIVO

Avaliar a prevalência do papilomavírus humano de alto-risco oncogênico nas lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau do colo uterino e relacioná-la com variáveis como a idade, a escolaridade, o tabagismo, o uso de anticoncepcionais hormonais, o número de parceiros sexuais, a idade em que ocorreu a coitarca, a associação com outras doenças sexualmente transmissíveis ou imunossupressão.

3 MÉTODO

3.1 Delineamento do estudo

Estudo prospectivo, descritivo, transversal, realizado no ambulatório de oncologia genital do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina no período de novembro de 2001 a julho de 2002.

3.2 Casuística

Foram incluídas nesse trabalho 32 mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino (segundo classificação de Bethesda, de 1988, que corresponde à neoplasia intra-epitelial cervical grau I – da classificação proposta por Richard em 1967- e alterações causadas pelo HPV). Os dados foram coletados baseados em um protocolo previamente elaborado (ver Anexo 01).

3.2 Procedimentos

As mulheres sujeitas do estudo foram submetidas a exame de biologia molecular em uma de suas consultas ambulatoriais para pesquisa da infecção pelo HPV. Todas as pacientes receberam os cuidados de rotina, sem nenhuma espécie de preparo antes do exame. Foi feita coleta de material para realização da Captura Híbrida II[®] utilizando um kit especial composto por uma escova esterelizada e um tubo contendo solução conservadora.

O material foi encaminhado ao Laboratório DNAnálise, onde foi realizada a hibridização molecular, que consiste basicamente nos seguintes procedimentos:

1. Desnaturação, em que é adicionada ao material uma solução de NaOH, com pH entre 13 e 14, o que produz, associado a alta temperatura, o rompimento do vírus e a quebra de pontes de hidrogênio, expondo as bases nitrogenadas, que ficarão livres para a etapa de hibridização;

2. Hibridização, etapa na qual é adicionada a sonda diluída em tampão e o pH se torna neutro. Os alvos de DNA se combinam com sondas RNA-específicas, formando os híbridos RNA-DNA;
3. Captura dos híbridos, onde o material é transferido para uma microplaca, ou tubo, que tem suas paredes recobertas por anticorpos universais de captura específicos para RNA-DNA;
4. Reação com conjugado, etapa em que é adicionada solução contendo anticorpo monoclonal anti-RNA-DNA conjugado a fosfatase alcalina. Eles se ligam em diferentes sítios dos híbridos capturados resultando em uma amplificação de até 3000 vezes;
5. Detecção dos híbridos, onde é adicionado o substrato quioluminescente. A fosfatase alcalina cliva o substrato produzindo luz, cuja intensidade está na dependência direta da quantidade de enzima ligada ao complexo. A luz é então medida por um quioluminômetro.

A captura híbrida utiliza dois grupos de sondas, uma para os subtipos de baixo-risco oncogênico (6, 11, 42, 43 e 44) e uma para os subtipos de alto-risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 e 56), sendo capaz então de detectar os 14 mais comuns subtipos do HPV que infectam o trato anogenital.

O ponto de corte para análise dos resultados foi de 1pg/ml, sendo considerados negativos valores inferiores a este. Segundo estudos recentes esse valor é o que agrega maior sensibilidade ao exame com uma razoável especificidade, valores inferiores aumentariam resultados falso-positivos, enquanto que valores superiores comprometeriam a sensibilidade^{14,15}. De 1 a 50pg/ml foi considerada baixa carga viral, de 50 a 200pg/ml carga viral intermediária e acima de 200pg/ml alta carga viral.

Para análise estatística, os dados foram analisados utilizando o programa Epiinfo 6,04. A diferença entre duas prevalências foi comparada utilizando o teste do chi-quadrado. O valor de p (probabilidade das diferenças encontradas não terem ocorrido ao acaso) foi obtido para o nível de confiança da 95% ($p < 0,05$). Quando o valor de p se situou entre 0,05 e 0,10 o resultado foi apresentado pelo valor atual, sendo nos outros casos apenas apresentado $p = NS$ (não significante no nível de 95%).

4 RESULTADOS

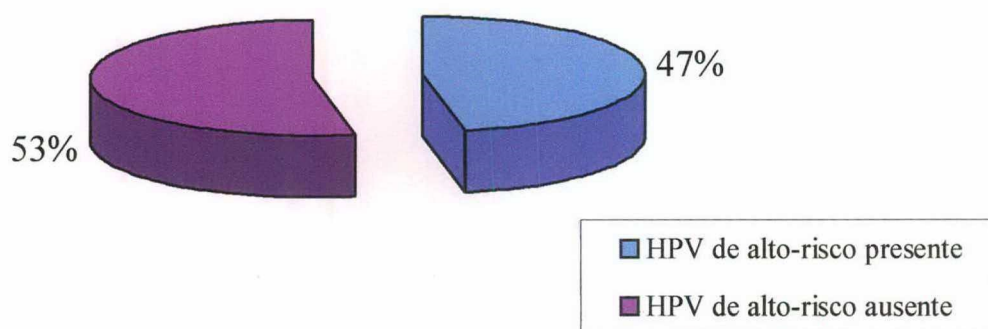


Figura 1- Prevalência do papilomavírus humano de alto-risco oncogênico nas mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino.

TABELA 1 – Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo a idade em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto-risco oncogênico +		HPV de alto-risco oncogênico -		Total	
	n	%	n	%	N	%
16 a 20 anos	3	20,0	1	5,8	4	12,5
21 a 25 anos	2	13,3	5	29,4	7	21,9
26 a 30 anos	3	20,0	2	11,8	5	15,6
31 a 35 anos	1	6,7	2	11,8	3	9,4
36 a 40 anos	5	33,3	5	29,4	10	31,2
> 40 anos	1	6,7	2	11,8	3	9,4
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p = NS.

TABELA 2 – Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo a cor em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto- risco oncogênico +		HPV de alto- risco oncogênico -		Total	
	n	%	N	%	N	%
Branca	14	93,3	17	100,0	31	96,9
Preta	1	6,7	-	-	1	3,1
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p = NS.

TABELA 3 – Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo a escolaridade em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto- risco oncogênico +		HPV de alto- risco oncogênico -		Total	
	n	%	n	%	N	%
Ens. funda. incompleto	7	46,7	8	47,1	15	46,9
Ens. fundam. completo	1	6,7	4	23,5	5	15,6
Ens. médio incompleto	2	13,3	3	17,6	5	15,6
Ens. médio completo	5	33,3	1	5,9	6	18,8
Ens. sup. incompleto	-	-	-	-	-	-
Ens. superior completo	-	-	1	5,9	1	3,1
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p = NS.

TABELA 4 – Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo o número de parceiros que tiveram na vida em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto- risco oncogênico +		HPV de alto- risco oncogênico -		Total	
	n	%	N	%	N	%
1 parceiro	5	33,3	6	35,3	11	34,4
2 parceiros	4	26,7	6	35,3	10	31,3
≥ 3 parceiros	6	40,0	5	29,4	11	34,3
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p = NS.

TABELA 5 – Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo o número de gestações que tiveram na vida em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto- risco oncogênico +		HPV de alto- risco oncogênico -		Total	
	n	%	N	%	N	%
Nunca gestou	3	20,0	3	17,6	6	18,8
1 gestação	4	26,7	1	5,9	5	15,6
2 gestações	3	20,0	6	35,3	9	28,1
3 gestações	3	20,0	4	23,6	7	21,9
> 3 gestações	2	13,3	3	17,6	5	15,6
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p = NS.

TABELA 6 – Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo a idade em que iniciaram suas atividades sexuais em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto- risco oncogênico +		HPV de alto- risco oncogênico -		Total	
	n	%	N	%	N	%
13 a 15 anos	3	20,0	5	29,4	8	25,0
16 a 18 anos	5	33,3	8	47,1	13	40,7
19 a 21 anos	5	33,3	4	23,5	9	28,2
22 a 24 anos	2	13,4	-	-	1	3,1
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p = NS.

TABELA 7 – Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo o hábito de fumar em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto- risco oncogênico +		HPV de alto- risco oncogênico -		Total	
	n	%	N	%	N	%
Tabagista/Ex-tabagista	10	66,7	6	35,3	16	50,0
Nega tabagismo	5	33,3	11	64,7	16	50,0
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p = 0,07.

TABELA 8 – Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo o uso de anticoncepcional oral em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto- risco oncogênico +		HPV de alto- risco oncogênico -		Total	
	n	%	n	%	N	%
Usuária/Ex-usuária	14	93,3	11	64,7	25	50,0
Nega uso de ACO	1	6,7	6	35,3	7	50,0
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p = 0,05.

TABELA 9 – Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo história de doença sexualmente transmissível prévia ou atual em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto- risco oncogênico +		HPV de alto- risco oncogênico -		Total	
	N	%	N	%	N	%
Negam DST	12	80,0	16	94,1	28	87,5
História prévia/ atual	3	20,0	1	5,9	4	12,5
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p = NS.

TABELA 10- Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo o resultado da colpocitologia oncótica em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto- risco oncogênico +		HPV de alto- risco oncogênico -		Total	
	N	%	N	%	N	%
Negativo	1	6,7	6	35,3	7	21,9
Inflamatório	2	13,3	2	11,8	4	12,5
ASCUS	1	6,7	-	-	1	3,1
LIE de baixo grau	8	53,3	6	35,3	14	43,7
LIE de alto grau	3	20,0	3	17,6	6	18,8
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p = NS.

TABELA 11- Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo os achados colposcópicos em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto- risco oncogênico +		HPV de alto- risco oncogênico -		Total	
	N	%	n	%	N	%
ZTA baixo grau	12	80,0	15	88,2	27	84,4
ZTA alto grau	3	20,0	2	11,8	5	15,6
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p = NS.

TABELA 12- Distribuição das mulheres com diagnóstico histológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino segundo o resultado anatomopatológico da biópsia em número (n) e percentual (%).

	HPV de alto- risco oncogênico +		HPV de alto- risco oncogênico -		Total	
	N	%	n	%	N	%
NIC I	12	80,0	14	82,4	26	81,3
Alterações compatíveis com HPV	3	20,0	3	17,6	6	18,8
Total	15	100,0	17	100,0	32	100,0

p= NS.

5 DISCUSSÃO

O DNA-HPV está presente em praticamente todos os casos de câncer do colo uterino. Conhece-se atualmente mais de 100 tipos desse vírus, alguns com baixo potencial oncogênico (geralmente relacionados ao condiloma acuminado), enquanto outros possuem alto potencial, sendo encontrados em 85 a 100% dos cânceres. Quando este subtipo de alto-risco oncogênico encontra-se associado a lesões precursoras do câncer acredita-se que estas regredem em uma menor proporção de casos e têm tendência maior a progressão^{11,12}. Nos estudos sobre a história natural das lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau tem sido descrito um comportamento relativamente heterogêneo, onde apesar de aproximadamente dois terços regredirem na ausência de tratamento, 20% progridem^{11,16,17}. Campion et al acompanharam pacientes com esse tipo de lesão e observaram que 26% progrediram para lesão de alto grau, sendo que dessas, 85% tinham testes positivos para HPV de alto-risco oncogênico¹².

A prevalência do HPV de alto-risco oncogênico nas lesões intra-epiteliais de baixo grau do colo uterino encontrada na literatura é bastante variável. Lungu et al encontraram 29%¹¹, ao passo que Manos et al encontraram uma prevalência de 69,6%¹⁸. Em nosso trabalho encontramos uma prevalência de 47%, semelhante ao encontrado por Adam et al¹⁹, que foi de 46,1%. Deve-se considerar que parte dessa variabilidade possa ser devido a diferenças entre a população estudada e entre os métodos utilizados.

Estudos morfoepidemiológicos demonstraram que dentre as lesões precursoras do câncer do colo uterino, as de baixo grau teriam uma prevalência maior nas mulheres no início da terceira década de vida, enquanto as de alto grau apareceriam mais no final da terceira, início da quarta década⁷. No presente estudo, em que se analisou apenas as lesões de baixo grau, foi encontrada uma distribuição irregular nas diversas faixas etárias, sendo a mais prevalente aquela que incluía mulheres de 36 a 40 anos.

O risco de uma mulher se contaminar pelo papilomavírus de alto-risco oncogênico tem se mostrado tendencialmente decrescente em relação à idade em vários estudos^{19,20,21,22}. Em nosso estudo, das mulheres encontradas na faixa etária mais jovem (dos 15 aos 20 anos inclusive) 75% estavam infectadas com HPV de alto-risco, enquanto que das mulheres na faixa etária acima dos quarenta anos, apenas 33,3% tinham essa infecção. Entretanto essa

relação com a faixa etária não se mostrou estatisticamente significativa, nem obedeceu perfeitamente uma tendência decrescente, talvez pelo reduzido tamanho da amostra. Ho et al sugerem que a menor prevalência em idade mais avançada possa ser devido a uma imunidade adquirida ao HPV através de exposições anteriores, já que na maioria dos casos esta infecção é transitória²².

O câncer de colo uterino acomete em maior proporção negras e asiáticas, contudo a análise desse fator de risco isolado é dificultada pela superposição com área geográfica, estado socioeconômico, comportamento sexual¹. Ho et al encontraram maior prevalência de infecção por HPV em negras e hispânicas²², enquanto Kaufman et al não encontraram diferenças significativas quanto à raça²¹. Nesse trabalho esta variável não pôde ser avaliada, uma vez que foi considerada apenas a cor da pele e desconsiderada a descendência. Com relação à cor, não encontramos resultados relevantes, tendo em vista que a coleta de material referia-se a um universo de 32 pacientes, sendo 31 dessas da cor branca. A única paciente com tez escura possuía HPV de alto-risco oncogênico, sugerindo a margem de 100% de prevalência que, em termos estatísticos não pode ser considerado relevante.

A maioria dos artigos pesquisados não mostra significância ao comparar os dados relativos à escolaridade^{19,21,23}, entretanto Giuliano et al, que estudaram fatores de risco para infecção pelo HPV de alto-risco oncogênico, encontraram maior prevalência naquelas com mais anos de estudo ($p = 0,04$)¹³. Em nosso estudo também entre aquelas que possuíam mais anos de estudo (desde o início do ensino médio até o superior completo) foi encontrado prevalência maior (58,3%) que entre as de menor escolaridade (até término do ensino fundamental), onde 40% estavam infectadas por esse subtipo do HPV, entretanto esses dados não são estatisticamente significantes. Poderíamos questionar novamente a dificuldade de analisar esse dado isolado, pois ele se sobrepõe a outros fatores de risco, por exemplo, entre aquelas que estudaram no máximo até concluir o ensino fundamental 40% possuíam apenas um parceiro em toda sua vida, enquanto que entre as que iniciaram o ensino médio esse valor cai para 25%. O uso de anticoncepcional oral também foi diferente entre os dois grupos, sendo predominante entre aquelas com maior escolaridade do que entre as com menor (91,7% e 70% respectivamente).

O comportamento sexual de mulher mostra íntima correlação com o câncer de colo uterino^{1,7}. A associação direta entre o número de parceiros sexuais, quer seja na vida inteira, ou em um determinado período de tempo, e o risco de infecção pelo HPV ou desenvolvimento

de lesão precursora foi demonstrada em várias publicações^{4,5,6,19,21,22,23}. Nessa pesquisa também foi observada essa tendência, com uma maior prevalência do HPV de alto-risco oncogênico naquelas mulheres que tiveram três ou mais parceiros na vida.

Múltiplas gestações foram consideradas por Adam et al como um significativo fator de risco independente para infecção por HPV¹⁹. Foi observada em nossa amostra relação inversa entre o número de gestações e a infecção pelo HPV de alto-risco oncogênico, mulheres com duas ou menos gestações apresentavam maior número desse vírus que mulheres com três ou mais gestações. Outrossim, outros possíveis fatores de risco também predominaram no grupo com duas ou menos gestações, como o uso de anticoncepcional oral (85% das que gestaram menos vezes usaram, enquanto 66% das que tiveram três ou mais gestações usaram) e a quantidade de parceiros sexuais na vida, que teve média um pouco maior nas que gestaram menos vezes (2,85 e 2 parceiros respectivamente), contribuindo, por suposto, para uma alteração nos dados.

O início precoce das atividades sexuais seria um fator de risco importante para o câncer de colo uterino uma vez que o colo das adolescentes seria mais susceptível aos agentes cancerígenos^{1,4,5,6,7}. Giuliano et al descreveram esse fator como aumentando significativamente o risco para infecção pelo papilomavírus¹³. Na nossa casuística essa característica não pôde ser confirmada, justificado, talvez, pela falta de poder estatístico do número de casos estudados.

Outro fator de risco incriminado no desenvolvimento do câncer de colo uterino é o tabagismo, uma vez que os componentes do cigarro são secretados pelo muco cervical^{1,4,5}. Sua relação direta com infecção por HPV e desenvolvimento de lesões precursoras é demonstrada por vários autores na literatura pesquisada^{4,5,7,19,23}. Entretanto Ho et al descreveram que o tabagismo exerce um efeito protetor contra a persistência dessa infecção²². Nosso estudo por ter um delineamento transversal não pôde avaliar esse aspecto, todavia encontramos uma maior prevalência do papilomavírus humano de alto risco oncogênico entre as mulheres fumantes e ex-fumantes do que entre as que nunca fumaram (62,5% e 31,5% respectivamente). Apesar de se tratar de pesquisa de pequeno porte, dispondo de uma modesta amostra, a diferença observada nos dois grupos mencionados foi bastante significativa ($p=0,07$).

Um dado um tanto quanto controverso na literatura pesquisada é a relação entre hormônios e câncer de colo uterino. Grande parte da literatura pesquisada considera o uso de

contraceptivos orais como um fator de risco tanto para infecção por HPV como para desenvolvimento de lesões^{4,5,7}. Entretanto alguns autores têm descrito relação inversa entre esses dois fatores, entre eles Giuliano et al sugeriram em seu estudo que esse fato possa ser devido a diferentes padrões de uso desse método contraceptivo hormonal na população, como, por exemplo, parte de sua amostra, onde a maioria das usuárias de anticoncepcionais orais eram mulheres com relacionamentos estáveis e prole constituída, portanto menos expostas a outros fatores de risco¹³. A maioria das pacientes entrevistadas em nosso estudo referia ser usuária de anticoncepcionais orais ou já ter usado no passado (78,1%), apenas sete do nosso universo de 32 pacientes nunca haviam usado esse método. A prevalência do HPV de alto-risco oncogênico mostrou-se marcadamente maior entre as usuárias de hormônio, com diferença quase estatisticamente significativa ($p = 0,05$). Trindade ES questiona o fato de que talvez essas mulheres possuam uma maior exposição sexual e/ou uma menor utilização de métodos de barreira¹.

O câncer de colo na última década passou a ser considerado uma doença com origem sexual, desde então vários patógenos que possuem essa via de transmissão têm sido incriminados em vários estudos, como o *Treponema pallidum*, a *Neisseria gonorrhoeae*, o *Trichomonas vaginalis* e os fungos, contudo seus potenciais carcinógenos continuam motivo de pesquisas^{1,4}. Becker et al encontraram em seu estudo associação direta entre a história de qualquer DST e lesões de alto grau²⁴. Em nosso trabalho apenas quatro pacientes tinham história de DST e dessas, 75% estavam com infecção por HPV de alto-risco oncogênico, enquanto no grupo que negou qualquer história de doença sexualmente transmissível a prevalência foi de 42,8%.

A incidência de câncer de colo uterino é maior entre mulheres imunossuprimidas, além disso há maior tendência em manter o DNA do HPV de forma persistente^{1,9}. Segundo o I Consenso Brasileiro de HPV, em nosso país encontrou-se uma positividade do DNA-HPV em 80,8% das mulheres HIV positivas estudadas, semelhante ao encontrado por Cubie e cols em uma população dos Estados Unidos com colpocitologia oncótica alterada, na qual também foi observada que a progressão das lesões precursoras não está diretamente relacionada ao aumento da imunossupressão²⁵. Encontramos apenas uma paciente infectada pelo HIV em nossa casuística, sendo que ela se apresentou infectada tanto por HPV de baixo-risco oncogênico como por de alto, ambos com carga viral intermediária.

O prognóstico favorável das lesões precursoras do câncer cervical exige um manejo cuidadoso dos métodos investigativos, a fim de diagnosticá-las em fases iniciais, passíveis de cura. O fracasso nesse rastreamento deve-se a uma combinação de fatores, entre eles uma cobertura insuficiente da população alvo, pouca divulgação do atendimento e educação popular, falta de profissionais capacitados, falta de recursos para equipamentos e laboratório, má qualidade nos testes citológicos gerando resultados falso negativos, conduta e seguimento inapropriado dos casos anormais²⁶. Kaufman et al encontraram 55% de falsos negativos (sem ASCUS ou lesão intra-epitelial escamosa) em colpocitologias oncóticas de pacientes com biópsia de NIC I em seu estudo em 1997, sendo que dessas mulheres 20% estavam infectadas por HPV de alto-risco oncogênico¹⁷. Em nossa análise a taxa de falsos negativos foi de 34,4%, sendo 21,9% dos exames normais e 12,5% mostrando apenas alterações inflamatórias, desses 27,3% estavam associados à infecção pelo subtipo de alto-risco oncogênico do HPV. Wallin et al observaram que a presença de DNA-HPV em amostras citológicas normais aumentaria o risco de desenvolvimento de câncer invasor no futuro²⁷.

Dada a importância do diagnóstico precoce do câncer de colo uterino, questiona-se as limitações do exame preventivo, passível de erros desde a coleta do material até a análise das células, sobretudo pela subjetividade e complexidade na manipulação desses dados. A colposcopia surge, então, como mais um recurso a desígnio, que não obstante também seja muito subjetivo e requeira treinamento intenso do observador, traz informações importantes na busca desse diagnóstico precoce, além de muitas vezes orientar possíveis biópsias para diagnóstico histopatológico definitivo. Observamos ao estudar mulheres com diagnóstico histopatológico de LIE de baixo grau que a maioria dos achados colposcópicos correspondia a zonas de transformação atípica de baixo grau (84,4%), enquanto o restante correspondia a zonas de transformação atípica de alto grau (15,5%). A prevalência de infecção por HPV de alto-risco oncogênico foi discretamente maior naquelas que apresentavam ZTA de alto grau (60%), enquanto 44,4% das com ZTA de baixo grau estavam infectadas.

O critério para seleção da amostra de nosso estudo foi o resultado anatomopatológico de biópsia do colo uterino compatível com lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau, ou seja, NIC I ou alterações por HPV, sendo que a frequência encontrada foi de 81,2% e 18,8% respectivamente. Não foi demonstrada diferença importante entre a prevalência do HPV de alto-risco oncogênico nesses dois grupos. Adam et al compararam possíveis fatores de risco com ambos os diagnósticos histológicos, demonstraram que a infecção por HPV de alto-risco

oncogênico foi fator de risco estatisticamente significativo somente para NIC I e que, para alterações compatíveis com HPV, foram significantes o tabagismo e múltiplas gestações¹⁹.

Todas as pacientes entrevistadas nessa pesquisa referiram comportamento sexual monogâmico. A literatura refere que mulheres monogâmicas, cujos parceiros não o são, têm um risco aumentado para câncer de colo uterino, que é proporcional ao número de parceiras deles¹. No entanto os parceiros sexuais dessas mulheres com lesão de baixo grau não foram entrevistados nesse estudo, impossibilitando a avaliação desse aspecto.

A avaliação e o manejo dessas pacientes com lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo uterino é controverso, já que, uma grande proporção delas regride sem tratamento, todavia uma outra parte pode persistir ou até progredir. Sabe-se que é possível encontrar a presença simultânea de lesões intra-epiteliais de vários graus de anomalias em um mesmo colo uterino, sendo importante então, nessas pacientes, excluir a presença de lesões mais avançadas, para logo após decidir pelo tratamento: destruição da área com NIC ou observação. Andrade et al referem-se à observação dessas pacientes com citologia semestral e colposcopia como a melhor alternativa, ressaltando e enfatizando para a paciente que é necessário essa coleta periódica e um acompanhamento regular²⁸.

6 CONCLUSÕES

1. A prevalência do papilomavírus humano (HPV) de alto-risco oncogênico nas lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau do colo uterino, em nosso estudo, é de 47%.
2. Nessa pesquisa a prevalência desse subtipo oncogênico do HPV é maior entre as tabagistas e ex-tabagistas, as usuárias e ex-usuárias de anticoncepcional hormonal, as que tiveram três ou mais parceiros sexuais na vida e as que tinham história prévia ou atual de doença sexualmente transmissível.
3. A única paciente imunossuprimida de nossa amostra apresenta infecção por HPV tanto de baixo como de alto-risco oncogênico.
4. Variáveis como a idade, a escolaridade e a faixa etária em que ocorreu a coitarcia não mostram relação com infecção pelo HPV de alto-risco oncogênico neste trabalho.

NORMAS ADOTADAS

Foi utilizada a Normatização para os Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina, segundo a Resolução nº. 001/2001, aprovada em Reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina em 05 de julho de 2001.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trindade ES. Etiopatogenia, diagnóstico e estadiamento do colo do útero. In: Tratado de ginecologia FEBRASGO, vol II. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p.1269-80.
2. Ministério da saúde. Secretaria Executiva. Controle do câncer do colo do útero: Programa nacional do controle do câncer do colo uterino. Brasília, DF; 2001. 32p.
3. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil em 2002. [capturado 2002 jun]; [10 telas]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/cancer/epidemiologia/estimativa2002>
4. Halbe HW. Tratado de ginecologia, 2 ed. São Paulo: Roca; 1993. p. 1788-854.
5. Abrão FS. Tratado de oncologia genital e mamária. São Paulo: Roca; 1995. p. 257-89.
6. Rivoire W, Capp E, Monego HI, Appel M, Reis R. Lesões de baixo e alto grau no colo uterino. In: Freitas F, cols. Rotinas em ginecologia, 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 261-72.
7. Rivoire W, Capp E, Monego HI, Appel M, Reis R. Carcinoma de colo uterino. In: Freitas F, cols. Rotinas em ginecologia, 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2001. p.273-80.
8. Fedrizzi EN. Oncologia genital. In: Associação Catarinense de Medicina. Manual de terapêutica ginecologia e obstetrícia, 2 ed. Florianópolis: ACM; 1999. p. 156-9.
9. Carvalho JJM, Oyakawa N, editors. I Consenso brasileiro de HPV. São Paulo: BG Cultural; 2000.

10. Marques LR. Neoplasia do intra-epitelial do trato genital inferior. In: Associação Catarinense de Medicina. Manual de terapêutica ginecologia e obstetria, 2 ed. Florianópolis: ACM; 1999. p. 131-4.
11. Lungu O, Sun XW, Felix J, Richart RM, Silverstein S, Wright Jr TC. Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia. JAMA 1992, maio 13; 267 (18): 2493-6.
12. Campion MJ, Cuzick J, McCance DJ, Singer A. Progressive potential of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic, and virological study. Lancet 1986, agosto 2; 2: 237-40.
13. Giuliano AR, Papenfuss M, Schneider A, Nour M, Hatch K. Risk factors for high-risk type human papillomavirus infection among mexican-american women. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 1999, julho; 8: 615-20.
14. Cuzick J. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. JAMA 2000, Janeiro 5; 283 (1): 108-9.
15. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening. JAMA 2000, Janeiro 5; 283 (1): 87-93.
16. Kiviat, N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. Am J Obstet Gynecol 1996, outubro; 175 (4 Pt2): 1099-104.
17. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Reeves WC. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions: sensitivity, specificity and cost-effectiveness. Am J Obstet Gynecol 1997, outubro; 177 (4): 930-5.

18. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia. *JAMA* 1999, maio5; 281 (17): 1605-10.
19. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000, fevereiro; 182 (2): 257-63.
20. Stoler MH. A brief synopsis of the role of human papillomaviruses in cervical carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1996, outubro; 175 (4 Pt 2): 1091-8.
21. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Lawson H, Lee N, Reeves KO, et al. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997, janeiro; 176 (1 Pt 1): 87-92.
22. Ho, GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *NEJM* 1998, fevereiro 12; 338 (7): 423-8.
23. Butterworth Jr CE, Hatch KD, Macaluso M, Cole P, Sauberlich HE, Soong SJ, et al. Folate deficiency and cervical dysplasia. *JAMA* 1992, Janeiro 22/29; 267 (4): 528-32.
24. Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, Parmenter CA, Jordan SW, Stidley CA, et al. Sexually transmitted diseases and other risk factors for cervical dysplasia among southwestern hispanic and non-hispanic white women. *JAMA* 1994, abril 20; 271 (15): 1181-8.
25. Cubie HA, Seagar AL, Beattie GJ, Monaghan S, Williams ARW. A longitudinal study of HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sex Transm Inf* 2000, março 20; 76: 257-61.

26. DeMay RM. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996, outubro; 175 (4 Pt 2): 1110-4.
27. Wallin KL, Wiklund F, Angström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *NEJM* 1999, novembro 25; 341 (22): 1633-8.
28. Andrade JM, Marana HRC. Lesões pré-neoplásicas do colo do útero. In: *Tratado de ginecologia FEBRASGO*, vol II. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p.1257-68.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROFESSOR POLYDORO HERNANI DE SÃO THIAGO

Biópsia de colo uterino

Captura Híbrida () grupo A () grupo B

Carga Viral: Carga Viral:

Fatores de risco:

Tabagismo () Fumante () Não fumante

Anticoncepcional() Oral () Injetável
Qual: Tempo de uso:

DST () prévia Qual:
() atual Qual:

TRH Qual: Forma: Tempo de uso:

Imunossupressão: () HIV () Corticóide
() Transplantada () Lupus

Relação Sexual: () Monogâmica () Heterogâmica

No. de Parceiros Sexuais Na vida:
No último ano:

Cauterização de colo uterina prévia () Sim () Não

Tratamento