

Papilomavírus humano e carcinogênese no colo do útero

Human Papillomavirus and Carcinogenesis in the Uterus Cervix

Gabriel C Alvarenga¹, Eva MM Sá², Mauro RL Passos³,
Vandira MS Pinheiro⁴

RESUMO

Nesta última década tem-se publicado e discutido de forma destacada sobre pesquisas que evidenciam a possível associação entre o Papilomavírus Humano (HPV) e a carcinogênese no colo do útero. O Autor, ao concluir seu Curso de Especialização em Doenças Sexualmente Transmissíveis na Universidade Federal Fluminense (UFF), Brasil, realiza uma revisão bibliográfica sobre lesões pré-cancerosas e câncer do colo do útero, associadas ao HPV, a partir de dados resgatados de estudo realizado quando da conclusão do seu curso de Medicina na Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO). São analisados os laudos de exames histopatológicos de 381 (trezentos e oitenta e um) pacientes que apresentaram o diagnóstico clínico de cervicite, metaplasia ou displasia, e foi verificada a associação com achados citopatológicos compatíveis com a presença do vírus do HPV. Esta amostra foi tirada de 3.287 mulheres examinadas na Clínica de Ginecologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994. Os objetivos desta monografia, além de realizar uma reflexão teórica sobre a associação do HPV com a carcinogênese no colo do útero, com base no estudo de autores disponíveis (Medline), dirigiram-se a verificar como ocorre essa associação no grupo estudado. Observou-se a seguinte distribuição das 381 (trezentos e oitenta e um) pacientes: 29,1% (111) corresponde à cervicite associada à coilocitose e/ou outras alterações citopáticas relacionadas à ação do HPV; 25,1% (96) corresponde a coilocitose associada com NIC-I (displasia leve) e em 14,1% (54) evidenciou-se coilocitose associada à NIC-II (displasia moderada). Em 34%(13), a coilocitose foi associada à displasia acentuada e em 1,8% (7) houve associação de coilocitose com carcinoma *in situ*. Não se verificou nesta amostra estudada a presença de carcinoma invasor com associação às alterações citopatológicas compatíveis com a presença do HPV. Há uma progressiva diminuição da evidência da presença viral no exame citológico à medida que o grau da lesão é maior, concordando com achados na literatura pertinente analisada. O estudo aponta para as seguintes necessidades: obtenção de recursos diagnósticos para apoiar de forma mais avançada a nível de biologia molecular que possibilitem a identificação do tipo viral envolvido e de seu potencial oncogênico nos processos iniciais e permitindo condutas terapêuticas diferenciadas; identificação da presença viral assim com o tipo envolvido nas lesões de alto grau e o(s) mecanismo(s) envolvido(s) na carcinogênese determinado(s) pela presença do vírus do HPV; desenvolvimento de medidas preventivas, inclusive de educação em saúde das pacientes e de seus parceiros sexuais, envolvendo informações e conscientização quanto às formas de contágio.

Palavras-chave: Displasia, Neoplasia, Câncer, HPV, Lesões do colo do útero e HPV

ABSTRACT

Several published studies show evidences of a possible association between the Human Papillomavirus (HPV) and the cervix neoplasia. The Author of this thesis at the Universidade do Rio de Janeiro realize a literature revision about Papillomavirus (HPV) and the cervix neoplasm association: cancerous and pré-cancerous lesions associated to HPV. Also analyses the hystopatological exams that resulted from 381 patients that have clinical cervicitis associated to coilocytosis. This women group studied came from the gynecological Service of the Gaffrée e Guinle School Hospital in the period of January 1990 to December 1994 (nº 3.287). This monograph, apart the theoretical revision about the HPV association with neoplasm of the cervix, try to verity, based on author's studies, the frequency of this association among the women studied. Of 381 patients, 29,1%(111) had only cervicitis with cytological evidences of HPV infection; in 25,1%(96), HPV is associated to NIC-I; in 14,1% to NIC-II; in 5,2% (20) to NIC-III, of those, 7 patients with *in situ* carcinoma. It was impossible to demonstrate the virus presence in association with infiltrative carcinoma. The author notes the progressive diminution of the virus detection while the lesions become severe, in agreement with the consulted literature. This study show the necessity to acquire more powerful diagnostic tools in the virus detection for better treatment choice, according to the virus type; the development of preventive rules in Health Education for these women and their sexual partners, in order to avoid the infection or cancer occurrence.

Keywords: Dysplasia, Neoplasia and HPV, Lesions of the cervix and HPV

ISSN: 0103-0465

DST - J bras Doenças Sex Transm 12(1):28-38, 2000

INTRODUÇÃO

A sexualidade e as doenças sexualmente transmissíveis (DST) representam um binômio que veio mudando sua relação ao longo do tempo, em particular neste início de século em que assumiu mudanças em ritmo acelerado. Concomitantemente ao desenvolvimento científico e tecnoló-

¹ Médico Ginecologista-Obstetra, Especialista em Doenças Sexualmente Transmissíveis, Mestrando em Ginecologia e Obstetrícia (UNICAMP, SP)

² Professora Doutora, Programa de Pós-graduação em DST - Setor de DST/MIP/CMB/CCM-UFF

³ Professor Doutor, Adjunto do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da UFF, Chefe do Setor de DST-UFF

⁴ Professora Convidada do Programa de Pós-Graduação em DST/Setor DST/MIP/CMB/CCM-UFF

gico resultante da revolução industrial do fim do século passado, houve a descoberta de drogas potentes. A idade *áurea* da terapia antimicrobiana começou com a descoberta da penicilina em 1941, quando então começou a ser produzida em escala industrial, conforme (Merle e Mandel, 1987)¹. O surgimento de métodos anticoncepcionais, permitindo o controle de natalidade, no contexto pós-guerra, permitiu mudanças sociais e culturais, e maior liberação da sexualidade principalmente a partir dos anos 60. Esses fatos, aliados às características do atual mundo moderno, marcado pela globalização em termos de meios de comunicação e de transporte, permitiram uma imensa rede de intercâmbios em constantes e rápidas mudanças dentro da qual as DST vêm adquirindo proporções epidêmicas, as vezes pandêmicas, resultando em preocupações e estratégias de combates relativamente eficientes. Por muito tempo, o temor do pecado pelas Igrejas e Seitas, o medo de adoecer e morrer, ou de engravidar, ou outros mecanismos de pressões sociais, contribuíram para conter a explosão das DST por muito tempo. O progresso e, a revolução sexual em resposta aos padrões repressivos vitorianos, vieram atuar na contramão de tais preocupações. O sexo deixou de ser tabu para ser vivenciado de todas as formas que se pode imaginar resultando assim na necessidade de novas formas de lidar com novas entidades patológicas tais como infecções pelo vírus do HIV, pelo vírus da herpes e do papilomavírus humano (HPV) dele resultante. Entre esses vários desafios para a ciência destacam-se o diagnóstico e o tratamento eficaz da infecção pelo HPV como agente etiológico das verrugas genitais mas também e principalmente como etiologia do carcinoma escamoso do colo do útero. Estudos sobre sua relação e a carcinogênese no colo do útero humano atualmente mobilizam a comunidade científica, na tentativa de estabelecer o mecanismo da patogênese, e quais os fatores determinantes indutores de tal ocorrência. No ambulatório de Ginecologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da UNIRIO, estudamos a ocorrência da infecção pelo HPV em mulheres atendidas no período de 01 janeiro de 1990 a dezembro de 1994 e sua relação com as lesões pré-neoplásicas do colo do útero. São as razões de nossa escolha deste tema: a escassez de trabalhos de campo, investigando em nossa instituição esta temática; a preocupação de alguns docentes do referido Hospital Universitário em estudar, sistematicamente, a relação da infecção pelo HPV e as lesões do colo na população atendida; a nossa escolha profissional de especialização em Medicina Ginecológica e Obstétrica; a nossa observação pessoal da importante contribuição que a educação em saúde da população poderá prestar para prevenir, entre outras DST, esta virose que pode alterar a saúde sexual da mulher e seus parceiros e, em última consequência talvez, causar câncer do colo uterino. Este trabalho se dedica ao estudo da associação do HPV com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo, através dos laudos histopatológicos do Serviço de Anatomia do HUGG. Tal pesquisa foi realizada pelo próprio autor nos meses de Agosto a Setembro de 1995, atingindo 381 casos de mulheres registradas no Serviço de Documentação do HUGG-UNIRIO.

Os objetivos da pesquisa que resultou nesta monografia foram: realizar revisão bibliográfica sobre a associação da

infecção pelo vírus do HPC com as neoplasias do colo uterino; executar o levantamento desses casos atendidos no Serviço de Ginecologia do HUGG, através do estudo de laudos histopatológicos, arquivados no Serviço de Anomalia Patológica, relativos ao período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994; evidenciar como são distribuídos esses casos, segundo grupos de categorias anteriormente apontados (grupos 1, 2, 3, 4, 5 e 6); destacar a importância (já apontada pela literatura específica) do exame histopatológico nesse tipo de caso. Apresenta insuficiências em caracterizar a presença do vírus, dependendo do tipo viral ou do estado evolutivo da neoplasia; registrar a urgente necessidade de tratar o parceiro sexual das mulheres em atendimento nesta nosologia, vez que, quando este é acometido pelo HPV, se constitui em fonte de transmissão, de recidivas ou de resistência ao tratamento, constituindo-se então um fator de alto risco para desenvolvimento de carcinoma de colo de útero; salientar o envolvimento do HPV, em particular dos tipos 16 e 18 na carcinogênese da cérvix.

REVISÃO DE LITERATURA PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E CARCINOGÊNESE NO COLO DO ÚTERO

Histórico e aspectos epidemiológicos

No passado, as verrugas genitais eram consideradas doenças sexualmente transmissíveis associadas ao homossexualismo e falta de asseio nos órgãos genitais, tendo sido citadas por vários escritos gregos e romanos, e era relacionado por Hunter em 1786 como manifestação da sífilis. Sua real etiologia viral foi desvendada por Strauss, Shaw, Bunting *et al.* em 1949 através da microscopia eletrônica em estratos de verrugas. A infectividade sexual aparente das lesões verrucosas fez então Barret, Silbart e Mcginley (1954) pensarem que poderia se tratar de doença sexualmente transmissível. Com o despertar dos interesses para o assunto, vários trabalhos e experiências se desenvolveram e se somaram ao longo dos anos contribuindo na identificação de vários tipos e sub-tipos do vírus no estudo de casos prevalentes.

A infecção pelo HPV é a patologia do trato genital inferior feminino de transmissão sexual mais prevalente entre mulheres de vida sexual ativa, no período reprodutivo conforme apontam Marana, Andrade e Quintana (1999). A incidência de infecções por HPV é variável na evolução biológica da mulher. É mais freqüente durante a menacme, em especial na gestação e mais rara na infância e pós-menopausa (Martins, Mancini, Soares *et al.*, 1999). Conforme os autores Karsson, Jonsson, Edlung *et al.* (1995) bem como Figueroa, Ward, Luthi *et al.* (1995), sua prevalência varia entre 17% e 40%, dependendo do método diagnóstico utilizado e do grupo populacional em foco. Quando se trata de lesões cancerosas, a pesquisa do HPV traz prevalências ainda bem maiores, sendo estas mais freqüentemente associadas com o tipo HPV 16 podendo atingir 52% para Zang, Wu e Lin (1987) e 72% segundo Troncone e Gupta (1987). O HPV tem sido objeto de vários estudos visando esclarecer seu papel no processo de

carcinogênese no colo do útero, e atualmente, à luz dos conhecimentos gerados pelas técnicas em biologia molecular, esta relação esta ficando mais embasada, permanecendo ainda alguns pontos obscuros. O domínio e a diversificação desta técnica permitiu a identificação do vírus em lesões sub-clínicas e até em estados latentes da infecção, tal como destacam Marana, Andrade e Bighetti (1999).

Os eventos carcinogênicos presumivelmente dependem não só do tipo de HPV envolvido, mas também de aspectos imunológicos inerentes ao hospedeiro como gestação ou imunodepressão pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), leucemias e de fatores ambientais como influências hormonais e tabagismo, apontados como co-fatores, e cuja real participação está por ser determinada. Sabe-se que a infecção pelo HPV pode persistir evoluir ou ser transitória, possivelmente por conta da participação ou não dos co-fatores supracitados. Assim, Evander, Edlung, Gustavsson *et al.* (1985), estudando uma coorte de 276 mulheres através da aplicação da polimerase chain reaction (PCR) em espécimes de colo do útero num intervalo de dois anos, evidenciou uma regressão da infecção em 80% dos casos. De acordo com Ebeling e Nischan (1987), o carcinoma de colo se comporta como uma DST de baixa infectividade em que idade precoce quando da primeira ocorrência e múltiplos parceiros participam fortemente do risco.

O agente etiológico

O HPV apresenta-se como um vírus epiteliotrópico, que infecta a superfície do epitélio e membranas mucosas, capaz de se manter em forma latente ou seja detectado apenas por técnicas de biologia molecular ou apresentar manifestações sub-clínicas quando detectadas mediante colposcopia, citologia ou histopatologia, conforme Marana, Andrade e Bichetti (1999), ou clínicas.

Pertencem ao grupo do papilomavírus (PV) que com o vírus vacuolizante (VA) que acometem os macacos, e o polyoma (PY) que acometem ratos, formam a família dos papovaviridae, um DNA vírus com capacidade de provocar crescimento tumoral e características ultra-estruturais similares (Melnik, 1962). Vários autores: Melnik (1962); Pereyra, Guerra e Linhares (1993); Marana, Andrade e Quintana (1999), ao descreverem e classificarem os tipos virais do HPV nos ensinam que devido a similaridade das proteínas estruturais do capsídeo, a antigenicidade cruzada entre os diversos subtipos impede a utilização dos diferentes sorotipos para a sua classificação; assim, esta é feita baseada em sua homologia de DNA. Para a classificação de um subtipo distinto, este HPV deve apresentar menos que 50% de homologia com as seqüências previamente descritas. Mais de 68 tipos diferentes de HPV foram descritos. Embora todos eles apresentem uma similaridade estrutural, certos grupos mantêm uma capacidade de infecção espécie-específica.

A população viral do HPV pode ser categorizada em três classes, sendo a primeira reúne os tipos encontrados principalmente em lesões cutâneas com subtipos 1, 2, 3 e 4, a segunda classe é representativa dos tipos encontrados na epidermodisplasia verruciforme (EV) ligada a carcinogênese, cujos subtipos mais freqüentes são o 5 e o 8. A terceira classe é constituída

por aqueles que principalmente afetam as mucosas da orofaringe ou a região anogenital.

Vinte e três tipos de HPV foram caracterizados como infectantes na região ano-genital: HPV 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 42-45, 51-58 e 61. As lesões causadas por este grupo variam, de forma correlativa, de proliferações benignas como o condiloma acuminado às lesões de carcinoma escamoso invasivo, conforme Marana, Andrade e Quintana (1999). Os subtipos que afetam a área anogenital segundo Pereyra, Guerra e Linhares (1993), podem ser divididos em dois grupos: O primeiro grupo denominado de baixo risco é constituído pelos subtipos 6, 11, 42 e 54 e está relacionado à maioria dos condilomas acuminados e a algumas lesões planas da vulva, vagina e colo do útero. O segundo grupo, denominado de alto risco ou oncogênico, relacionado com o carcinoma invasor e lesões precursoras do mesmo, é constituído pelos subtipos 16, 18 (associados em mais de 95% das lesões malignas escamosas), 33, e os menos comuns 30, 31, 35, 39, 40, 43, 45, 51, 52, 56 e 58.

O grupo do HPV que acomete a região ano-genital, de nosso interesse, apresenta uma molécula de DNA circular duplo, um capsídeo mais largo icosaédrico que mede 55 x 45 nm de diâmetro, e cromossomos mais longos, constituído de 7.900 conjugado de bases nitrogenadas. São reconhecidas três regiões genômicas no DNA do papilomavírus que são: uma região de codificação precoce E (*Early Coding Region*), uma região de codificação tardia L (*Late Coding*) e uma região LCR (*Long Control Region*). Estas proteínas virais constituintes da estrutura viral, no seu mecanismo de interação e instalação dentro da célula hospedeira resultam em efeitos citopáticos e na patogênese de lesões pre-neoplásicas dependendo se o vírus envolvido é ou não de alto risco. A região E (*Early Coding Region*) de codificação precoce, composta de 8 genes ou *open reading frames* (ORF), fases abertas para leitura: E1-E8. São estruturas protéicas necessárias à leitura e à replicação viral, sendo algumas delas com propriedades de transformação oncogênica. E1 é a maior de todas e exerce um papel importante na regulação extra-cromossômica de replicação do DNA viral. E2 participa da regulação da transcrição do DNA viral, com capacidade de ativa-la (transativação) ou retê-la (transpressão). E3 é ainda estrutura não bem conhecida. E4 é responsável pela produção de uma estrutura protéica tardia. E5 tem papel na proliferação celular epitelial, e E6 e E7 constituem segmentos mais bem estudados responsabilizados no potencial de transformação oncogênica dos HPV 16 e 18. Há freqüentemente detecção de seu RNA mensageiro em espécimes de tumores, porém são produzidas em muito pequenas quantidades, e tem capacidade de conduzir a função celular através de formação de complexos que provavelmente inativam proteínas celulares supressoras de tumor e inibidoras da proliferação celular, constituintes normais de uma célula. A inativação destas proteínas supressoras de tumores constitui passo importante no processo de carcinogênese. A região de codificação tardia L (*Late Coding Region*) com 2 Genes: L1 e L2, 2 ORF potencialmente codificadores de proteínas localizadas no capsídeo viral. L1, a proteína maior, tem peso molecular de 54.000 Dalton. L2, proteína menor tem peso molecular de 76.000 Dalton, de localização mais interna, apresenta mais

variações entre os HPV, e serve de marcador para estudos imunohistoquímicos. Separando L1 e L2, um segmento não codificante correspondente à região LCR (*Long Control Region*) possui os elementos de regulação, inclusive várias polimerases, sítios de ligação para fatores de transcrição celular. Ela detem a origem da replicação viral através de proteínas reguladoras que controlam a expressão genética viral (Bernstam, 1992; Marana, Andrade e Quintana, 1999).

Patogênese

A infecção pelo HPV ocorre pelo contato direto. O vírus penetra pelas células da membrana basal do epitélio cervical, porém estas não permitem sua replicação, portanto são ditas não permissivas. Ali na camada basal, permanece uma fração circular viral de DNA extra-cromossômico denominado episossomo. A transcrição simples do episossomo viral nesta camada fornece uma reserva de células infectadas, histologicamente indistinguíveis de células não infectadas, resultando deste modo uma infecção latente ou sub-clínica. Este processo de replicação do episossomo é restrito à camada basal, como destacam Herrington, Evans, Gray *et al.* (1995). A medida que se processa a maturação do epitélio de revestimento cervical, suas células migram para a camada superficial, e progressivamente vão se tornando permissivas, possibilitando a replicação independente do DNA viral, de acordo com Fletcher e Norval (1983) e Sterret, Alessandri, Prixley *et al.* (1987). As células epiteliais maduras são usadas para a replicação viral e a transcrição posterior das estruturas ORF L1 e L2 para a formação terminal do capsídeo viral e mediação das ligações às células susceptíveis, resposta imunológica e neutralização. O efeito morfológico resultante da atuação do vírus do HPV na camada superficial do epitélio cervical é a atipia coliocitótica que se caracteriza pela vacuolização do citoplasma causando halo perinuclear, clameamento irregular da cromatina, multinucleação, alargamento nuclear, células poliplóides e aneuploidia em lesões de alto grau. A transfeção, infecção de células doentes por células contaminadas com DNA expressando E6 e E7 resulta na imortalização dos queratinócitos. As células epiteliais superficiais queratinizadas contêm grande quantidade de L1 e L2, e partículas virais que durante a descação celular, infectam células vizinhas.

Diferentemente das lesões pré-neoplásicas que contêm o DNA do HPV na forma extracromossômica, muitos carcinomas parecem abrigar o DNA viral integrado ao cromossomo da célula hospedeira. O DNA viral integrado ocorre como cópias unitárias ou amplificadas mais de 10 a 50 vezes. O vírus encontrado na forma extracromossômica pode replicar-se, porém nas células latentemente infectadas e transformadas, a replicação viral não é permitida para a produção de virions maduros. A seqüências virais integradas replicam concomitantemente com o genoma celular. A integração não seria um evento fortuito, ao acaso. Sítios específicos são reconhecidos no DNA celular, por exemplo, o cromossomo 12 na banda q13 é reconhecido pelo DNA do HPV 18 e a seguir o acoplamento se dá através das regiões E1 ou E2. Os eventos responsáveis pela escolha do sítio e da apresentação não estão ainda bem

conhecidos. As vezes, a integração ocorre perto dos oncogenes celulares (como C Myc) verificado nos carcinomas cervicais com posterior cooperação destes, ou interagem as regiões genômicas E7 e E8 com os produtos dos genes supressores de tumor RB1 e P53 da célula hospedeira. A incorporação do HPV perto ou nas regiões E1, E2, E3, E4 e E5 é importante na determinação do padrão de transcrição característico da NIC, na qual existe o DNA do HPV 16 na forma extracromossômica. Também é observada nos carcinomas invasivos que contêm o DNA do HPV incorporado, predominantemente o HPV 16. Somente as transcrições de E6 e E7 são encontrados em tumores invasivos com envolvimento do HPV 16 e/ou do HPV 18. Ambas as proteínas E6 e E7 atuam de forma complementar, conduzindo à imortalização dos queratinócitos. Os HPV de baixo risco são raramente encontrados em tumores malignos, e não ultimam sua evolução com E6 ou E7. As duas proteínas L1 e L2 são expressas somente na diferenciação terminal dos queratinócitos.

De toda forma, as alterações do epitélio cervical devem sempre provocar na mente do profissional de Saúde, algum grau de suspeição quanto à presença do vírus do HPV, e o reconhecimento de seus efeitos patomorfológicos. Estes quando presentes, poderiam estar relacionados com alterações celulares profundas as vezes ocultas, a saber lesões precursoras de câncer cervical decorrentes da interferência viral sobre os processos vitais da célula. Crum, Ikemberg, Richart *et al.* (1984), analisando 23 condilomas planos pela técnica de hibridização e sua correlação com a histológica mostram que de 10 lesões com figuras mitóticas anormais, 7 contêm HPV 16, e das 13 lesões sem figuras mitóticas anormais, somente uma contem HPV 16. Estes achados levam a concluir que a presença do HPV correlaciona com a presença de figuras mitóticas anormais em condilomas planos do colo do útero. Segundo Fletcher e Norval (1983), no epitélio escamoso do colo do útero, alterações celulares profundas habitualmente dizem respeito as displasias, geralmente abaixo dos colócitos superficiais cujo agente causal pode ser o HPV. Neste caso, o epitélio foi permissivo para a infecção pelo vírus, resultando alterações displásicas. Em busca da associação entre displasias e HPV, Sterret, Alessandri, Prixley *et al.* (1987) realizaram biópsias cervicais dirigidas em 358 mulheres para exames histológicos. De 136 espécimes que foram coradas pela técnica de imunoperoxidase, 40% mostrou evidência histológica definitiva do efeito do HPV, positivando para pesquisa do antígeno viral. O efeito do HPV foi comumente encontrado em associação com NIC. Estes autores observaram que a freqüência da evidência histológica do efeito do HPV e imunoperoxidase positiva diminui com o aumento dos graus de NIC. Encontraram 57% de positividade para antígeno do HPV em áreas com atipia mínima, 34% das áreas de NIC I, e somente 8% das áreas com NIC II. Nenhuma evidência histológica definitiva ou coloração antigênica foi observada dentro das áreas com NIC III. O antígeno geralmente está confinado nos núcleos de colócitos superficiais, células com menores graus de halo perinuclear e células paraceratóticas. Esses resultados mostram uma forte associação entre a infecção pelo HPV e lesões pré-cancerosas do colo do útero e são consistentes com

a hipótese de que produção de estrutura antigênica requer um alto grau de maturação das células escamosas. Os achados da imunoperoxidase e as observações histológicas sustentam o ponto de vista de que as alterações decorrentes do HPV e a displasia são parte de um continuum morfológico no qual o efeito citopatológico do HPV é expresso somente nos menores graus de displasia. Através da realização da técnica de *Southern Blot* em 37 biopsias de câncer de colo, Meanwell, Cox, Blackedge *et al.* (1987) detectaram 31 casos (66%) de positividade para DNA viral do HPV 16, com evidência de integração do genoma viral em cromossomos de células hospedeiras em 22,5% destes. Em biopsias de 29 colos normais de controle, encontrou 9 (35%) de positividade para HPV-DNA 16, sem nenhuma evidência de integração do DNA viral. Com relação ao caráter transitório, ou não, da infecção em determinados indivíduos, Evander, Edlung, Gustavsson *et al.* (1985) induzem a perguntas sobre quais os tipos virais ou fatores que tenderiam a promover a persistência ou mesmo a progressão das lesões associadas. Fuchs, Girard e Pfister (1988) em estudo de DNA viral envolvido através do teste de hibridização em 362 biópsias de colos interessando áreas sem alteração do epitélio escamoso original de epitélio de origem metaplásica, diferentes estágios de NIC, e carcinomas invasivos, mostram que em epitélios histologicamente normais, o HPV 6/11, 16, 18 e 31 foram detectados em 2,9% a 13,7%. Os HPV 6/11 prevaleceram na NIC I, e o HPV 16 foi significativamente mais abundante (50% a 60%) em altos graus de NIC e cânceres invasivos comparativamente com o epitélio sadio. Também a análise da enzima de clivagem do DNA de cânceres primários e metástases correspondentes comprovariam a estável associação do HPV 16-DNA com células tumorais invasivas, conforme Fuchs, Girardi e Pfister (1988). Em atitude preventiva, seria interessante poder prever quais lesões, ainda em estágios iniciais, têm potencial de progressão pelos diferentes estágios pré-malignos, antes de resultar em câncer do colo do útero propriamente dito. Neste sentido, Herrington, Evans, Gray *et al.* (1995) sugerem a detecção do HPV no material citológico para a determinação de pacientes com anormalidades citológicas cervicais de baixo grau que têm alto risco para NIC. Analisando 167 esfregaços de pacientes com citologia oncológica mostrando células escamosas de significado incerto ou de baixo grau, e posterior comparação com a detecção do HPV pela hibridização, evidência que quando presentes em esfregaços ou biópsias, os tipos de HPV ditos de alto risco (HPV 16, 18, 31, 33 e tipos relacionados) foram significativamente associados com lesões escamosas intraepiteliais de alto grau. Noventa por cento de lesões de alto grau foram diretamente infectadas por esses tipos de HPV, e uma destacada concordância (92%) foi encontrada na análise pela hibridização *in situ*, comparada com esfregaços e biópsias. Somente 15% de lesões escamosas de baixo grau foram associados aos HPVs de alto risco. Das 100 mulheres com evidências citológicas e colposcópicas de atipia estudadas por Champion, Mccance, Cruzick *et al.* (1986), 26 evoluíram para NIC III, sendo 85% destes casos positivos para o HPV 16. Por isso, defendem que a detecção do HPV 16 pode ser um recurso não invasivo de identificação de mulheres com risco de

progressão rápida de atipia cervical leve para NICIII. Assim pode se afirmar que aquelas pacientes com infecção pelo HPV de alto risco e que têm lesão escamosa intraepiteliais de baixo grau podem ser aquelas com maior risco para progressão para lesão escamosa intraepiteliais de alto grau ou carcinoma invasivo, segundo Zhang, Wu e Lin (1987). Se for o caso, a pesquisa do HPV pode ser de grande utilidade para o acompanhamento de pacientes com anormalidades citológicas de baixo grau. De acordo com Lancaster, Kurman, Sanz *et al.* (1983), os padrões de clivagem da enzima de restrição do HPV-DNA em displasias sugerem que existem vários tipos e de subtipos virais associados à displasia cervical.

A preponderância das evidências indica que o HPV é importante fator etiológico, porém há necessidade de reconhecer outros agentes assim como outros eventos celulares, porque nem toda mulher com infecção cervical pelo HPV desenvolverá câncer. Há regulação de genes virais específicos no processo de malignização. A transformação maligna requer ação sinérgica entre HPV, oncogenes e outros co-fatores. Por isso o papel exato do HPV no processo carcinogênico em múltiplos estágios não está ainda bem esclarecido.

Co-Fatores

Jamison, Kaplan, Hamman *et al.* (1995), observaram que a infecção pelo HPV é a mais prevalente das DST (15,6%), dentro de uma população heterogênea de mulheres adolescentes, com uma grande proporção de infecção clinicamente não aparente (24%), seguida pela infecção por *chlamydia* (11%), a *N. Gonorréia* (7,1%) e *Trichomonas vaginalis* (5,4%). Os tipos de HPV mais prevalentes que encontrou foram os HPV 16/18 (7,3%), seguidos de HPV 31/33/35 (4,7%) e HPV 6/11(3,5%). Fatores associados com a detecção de HPV-DNA através de análise multivariada no seu estudo inclui número de parceiros sexuais ao longo da vida e verrugas ao exames, os autores sustentam a idéia de que o HPV é adquirido predominantemente através de contato sexual, e geralmente logo após o início da atividade sexual.

A alta concentração de esteróides tais como estrogênios, glicocorticóides e progesterona durante a menarca constitui uma das principais razões da maior prevalência do HPV e o maior risco para desenvolvimento de NIC neste período de vida da mulher, visto que haveria alguns mecanismos de interação entre os hormônios esteróides e a oncogênese viral, através do aumento da expressão dos genes virais E6 e E7 relacionados com atividade oncogênica, da interferência nas funções das células envolvidas com a regulação e morte celular e da inibição da resposta imunológica induzida pelo HPV nas lesões cervicais pela inibição de antígeno de histocompatibilidade das classes I e II, conforme Martins, Mancini, Soares Jr. *et al.* (1999).

A sua prevalência é idade dependente, segundo alguns autores: Meanwell, Cox, Blackedge *et al.* (1987); Karlsson, Jonsson, Edlung *et al.* (1995); Figueroa, Ward, Luthi *et al.* (1995). A razão pela qual algumas lesões evoluem enquanto que outras regredem, permanece ainda em parte sem resposta

definitiva, e vem sendo objeto de inúmeras investigações. Acredita-se que a prevalência mais baixa em mulheres de maior idade é devida ao desenvolvimento de imunidade em contatos prévios, tornando-se mais resistentes à infecção ou progressão da mesma, conforme Figueroa, Ward, Luthi *et al.* (1995).

Número de cópias virais presentes, números de parceiros sexuais, número de gestações ou paridade, infecções associadas, tabagismo, nível socioeconômico, são co-fatores apontados que propiciariam ou promoveriam o processo carcinogênico na presença do HPV visto que infecção pelo vírus do HPV por si só não determina a progressão das lesões cervicais para estágios pré-malignos (NIC) ou malignos (carcinoma *in situ* ou invasivo). O HPV dito de alto risco pode estar também presente nos colos normais na ausência de NIC, de acordo com Melchers, Herbrink, Quint *et al.* (1988), e fatores outros que a quantidade de HPV-DNA e o tipo de HPV envolvidos podem estar desencadeando o processo neoplásico. Determinados tipos virais a saber os de alto risco: HPV 16, 18, 31, 33 e 35 estão, é notório, envolvidos no processo de carcinogênese, enquanto que outros tipos são encontrados em processos benignos (HPV 6 e 11).

Em estudo de coorte de 100 mulheres através de evidências citológicas e colposcópicas de atipias consistentes com NIC grau I, Campion, Mccance, Cruzick *et al.* (1986), evidenciaram que 26% de lesões cervicais pré-invasivas evoluíram para NIC III histologicamente comprovada, mas a regressão espontânea na atipia leve ocorreu em 11 casos de displasia leve. Alguns trabalhos vêm mostrando o aspecto transitório da infecção pelo HPV. Buscando determinar a relação entre a detecção genital do HPV-DNA e o número de parceiros sexuais nos últimos anos, Fairley, Chen, Ugoni *et al.* (1994) observaram que dentre 298 mulheres submetidas ao preenchimento de um questionário e a coleta de espécime cervical, 39% eram positivas para HPV-DNA. A presença do HPV-DNA foi associada com idade mais jovem, o estado civil de solteiro, esfregaço de papanicolaou previamente ou frequentemente alterado, e um ou mais parceiros sexuais nos últimos 1 a 5 anos. Estes autores sugerem que a transitoriedade da infecção pelo HPV e a detecção do HPV-DNA seja uma possível explicação desta observação. Para Meanwell, Cox, Blackedge *et al.* (1987), os dados sugerem que a associação entre o HPV 16 e a neoplasia cervical é idade dependente, e a presença do genoma viral nem sempre necessita de intervenção. Não há dúvida de que, assim como todas as outras DST, o comportamento sexual está associado ao risco de infecção pelo HPV, porém a prevalência relativamente mais baixa em mulheres mais velhas sugere a participação de algum efeito biológico, tal como o aumento da imunidade para o HPV conforme a idade. Um melhor conhecimento desta forneceria elementos para a o desenvolvimento de uma vacina para a prevenção efetiva do câncer do colo do útero. Segundo Munoz, Bosch, Sanjose *et al.* (1994), fatores hormonais tais como contraceptivos hormonais e a alta paridade parecem conferir um risco adicional, aumentando a progressão da infecção crônica pelo HPV para câncer de colo do útero e vêm sendo estudados como possíveis co-fatores na carcinogênese. A nicotina, outro

fator apontado como possível ator nesse processo é encontrada concentrada no muco cervical das fumantes, relacionada com seus níveis séricos na própria paciente. Seu papel ainda está por ser melhor esclarecido. De acordo com Waggoner e Wang (1994), que estudaram o seu efeito na proliferação de células cervicais normais, malignas e transformadas pelo HPV, seu efeito mitogênico seletivo é visto somente em células ectocervicais normais e nas células modificadas pelo HPV-16, o que pode relacionar-se com estudos epidemiológicos que mostram entre tabagistas, um aumento de risco para carcinoma de células escamosas, e não de adenocarcinoma de colo do útero. Para determinar se o fumo está associado com a infecção pelo HPV, independentemente de fatores de risco sexuais, Silstrom, Hellberg, Nilson *et al.* (1995) realizaram pesquisas em duas clínicas de planejamento familiar para adulto e para adolescentes, e encontraram pelo teste de *Southern blot* 6,8% de positividade para HPV-DNA em 972 mulheres. Das mulheres com infecção, 50% eram fumantes comparativamente com 33,9 do grupo de mulheres HPV negativas. O risco relativo calculado, após ajuste de número de parceiros ao longo da vida, número de parceiros nos últimos seis meses, idade quando da primeira ocorrência uso de álcool, uso de drogas e história atual de DST diferente de infecção pelo HPV, foi de 1,4 (95% IC= 0,8-2,4), indicando que tabagismo, álcool e uso de drogas ilícitas são marcadores de risco mas não fatores causais de infecção pelo HPV. Por outro lado, Meanwell, Cox, Blackedge *et al.* (1987), não observaram correlação entre positividade do HPV-DNA 16 com história marital ou sexual, paridade, uso de métodos anticoncepcionais hormonais orais ou tabagismo em casos ou em controles em seu estudo. Não há evidências de que o número de cópias de partículas virais tenha alguma influência na progressão para estágios pré-cancerosos. De acordo com Jacyntho e Barcelos (1999), dentre os co-fatores de primordial importância está o estado imunológico do paciente, visto que nas pessoas com HIV positivo, nas transplantadas renais, nas diabéticas insulino-dependentes descompensadas, nas com deficiência idiopática de CD4, a carcinogênese genital HPV induzida se estabelece de maneira súbita em relação àquelas imunocompetentes. Outros co-fatores existentes, tais quais o vírus herpes do tipo II, a *chlamydia*, a trimetilamina liberada na vaginose bacteriana, o fumo, a deficiência de vitamina A e outros agressores traumáticos ou infecciosos corroboram e facilitam o papel indutor do HPV na carcinogênese. Ainda pelos mesmos autores, afirma-se que aproximadamente 3% a 5% da população geral apresenta a doença HPV-induzida.

Aspectos clínicos e laboratoriais

A infecção pelo HPV no colo é geralmente um quadro assintomático, somente descoberto na ocasião de um exame ginecológico preventivo ou quando a mulher procura o serviço de ginecologia com queixa de corrimento. O diagnóstico é baseado invariavelmente na observação de alterações citológicas tais como: coilocitose, disceratose, halo perinuclear e binucleação. De acordo com Navarro, Furlani, Songco *et al.*

(1997), a coilocitose deriva da intensa produção de partículas viróticas e parece iniciar-se na camada intermediária do epitélio. Ela representa infecção em atividade, com replicação virótica e lesões contagiosas, sendo os coilocitos menos numerosos a medida que a lesão é menos grave e até ausentes em lesões mais graves. Não há nenhuma evidência segundo Troncone e Gupta (1995) que realizaram estudo do esfregaço obtidos de 82 pacientes com comprovada lesão escamosa intraepitelial, analisando as coletas de 24 meses precedentes ao atual diagnóstico. Estes autores observaram que a grande maioria (90%) destes esfregaços revelou evidências de anormalidades epiteliais prévias ao desenvolvimento de lesão escamosa intraepitelial de alto grau; 88% em 24 meses e 96% em 12 meses. Concluíram então que o exame de esfregaço anualmente é útil e reflete com acurácia a presença de alterações associadas ao HPV e as precursoras de lesão escamosa intra-epitelial de alto grau.

Menos freqüentemente o diagnóstico é realizado devido a aparição de lesões vegetantes na genitália. As lesões podem ser classificadas como clínicas ou subclínicas, dependendo do tipo viral presente e da interação vírus-tecido. As lesões clínicas são projeções do tipo papilar, formadas de tecido conjuntivo e revestidas de epitélio escamoso, segundo Merle, Mandel e Mandel (1987). A visualização de capilares regulares em cada projeção após embrocção com ácido acético a 2% é o aspecto mais importante. Estas projeções podem se agrupar em forma de couve-flor, resultando em vegetações exuberantes denominadas de condiloma acuminado.

As lesões sub-clínicas são aquelas que não são detectadas a olho nu, e necessitam portanto do uso de recursos diagnósticos mais elaborados como a colposcopia para a sua identificação. A colposcopia consiste na embrocção do colo com azul de toluidina por alguns minutos, seguida da lavagem do corante com ácido acético a 2%. As áreas teciduais que não fixam o corante são lavadas. O tecido lesado se torna permeável ao corante, que passa a corar as proteínas intracitoplasmáticas. Desta forma, as características nucleares são expostas, e as lesões subclínicas evidenciadas. Assim pode se proceder à biópsia dirigida de áreas suspeitas para a realização do exame histopatológico. São os tipos de lesões sub-clínicas: o condiloma plano e o condiloma invertido, os quais podem exibir padrão de crescimento vascular variável, e sendo o condiloma plano, o mais freqüente. O teste de azul de toluidina (*dimethyl-1-toluthiomine-chloride*) com ou sem auxílio da colposcopia consiste na embrocção do colo do útero com o azul de toluidina, um corante orgânico que tem tropismo pelo ácido desoxirribonucléico e ácido ribonucléico aos quais se fixa, permitindo desta forma a visualização da cromatina, dos tipos celulares, de alterações inflamatórias e hormonais, e possibilitando o diagnóstico de atipias a fresco.

A histopatologia permite estudar o tecido do ponto de vista das alterações morfológicas e confirma o diagnóstico, o qual gradua em severidade, sem identificar o tipo viral envolvido na lesão. Não prediz com certeza o comportamento biológico das lesões, visto que podem estar envolvidos por tipos de HPV ditos de baixo risco e ou de alto risco que se apresentam em estágios diferentes de sua evolução.

A microscopia eletrônica é técnica sofisticada e requer muito tempo para a sua realização. Seus resultados são comprometidos por medidas relativamente imprecisas das partículas viróticas, causadas por artefatos de fixação (Jenson, Kurman e Lancaster, 1994).

A imunohistoquímica consiste em uma reação imunológica que identifica os antígenos virais presentes internamente no capsídeo do vírus, específicos para cada grupo, porém comuns para todos os tipos de HPV. As partículas são encontradas em pequeno número de células, tornando assim, a investigação tediosa e demorada segundo Jenson, Kurman e Lancaster, 1994.

A hibridização molecular é método mais sensível de detecção de HPV, e o único capaz de identificá-lo em todos os estágios da doença com segurança. Sua finalidade primeira não é de diagnóstico de rotina, mas é definitiva na identificação dos tipos e subtipos do vírus permitindo, deste modo, estabelecer uma melhor estratégia de tratamento e seguimento da paciente. Através do método PCR (*Polimerase Chain Reaction*), é possível detectar as seqüências do HPV em tecidos onde não há expressão clínica, conforme Jacyntho e Almeida Filho (1994). A participação do HPV na gênese de NIC, no estado atual dos conhecimentos sobre o assunto, é notório e vários são os estudos que vinculam o potencial evolutivo das lesões com determinados grupos virais. Os tipos HPV 6/11 são freqüentemente encontrados em lesões de baixo grau, de aspecto as vezes clinicamente exuberante, porém de evolução benigna. As lesões de alto grau são mais freqüentemente vinculadas com os grupos virais HPV 16, 18, 31, 33 e 35. Deduz-se que a determinação do tipo viral em determinadas lesões iniciais passa a ter um valor preditivo muito importante quanto a possibilidade de evolução, podendo então auxiliar na prevenção da progressão para estágios mais avançados ou lesões malignas através de abordagens mais agressivas.

PACIENTES E MÉTODOS

O Hospital Universitário *Gaffrée e Guinle* (HUGG) é o hospital de ensino da Universidade do Rio de Janeiro que através dos seus ambulatórios de várias especialidades, oferece atendimento à população, em sua maioria pobre, vinculada ao sistema previdenciário ou não, oriunda do Centro da Cidade do Rio de Janeiro, adjacências e subúrbios. Realiza a formação prática de estudantes de graduação de Medicina, Enfermagem, Nutrição e outras áreas de saúde. Oferece assistência médica à comunidade através dos ambulatórios de especialidades básicas como a Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Ginecologia, Obstetrícia, Pediatria e suas respectivas enfermarias internam, quando necessário, pacientes em tratamento HPV. Também oferece atendimento especializado (Clínico ou Cirúrgico) nas Clínicas de Endocrinologia, Reumatologia, Radiologia, Hematologia, Dermatologia, Ortopedia, Otorrinolaringologia, Oftalmologia. Algumas delas também possuem enfermarias. Na Clínica de Ginecologia se realiza atendimento gratuito, atingindo de 100 a 150 pacientes por dia de uma população de baixa renda, oriunda, em sua maioria, da

região suburbana da cidade do Rio de Janeiro. A maior parte do atendimento ginecológico se relaciona às queixas mais frequentes que são: corrimento, sangramento, dores e outras afins. O funcionamento é integrado com várias clínicas, principalmente com a Anatomia Patológica, responsável pelo diagnóstico definitivo de várias patologias, após exame de material cito-histopatológico provenientes da Clínica de Ginecologia.

METODOLOGIA

Foram realizadas as atividades seguintes: levantamento bibliográfico, com uso do banco de dados Medline, informatizado; estudo e sistematização sobre o tema; levantamento e análise dos laudos cito-histopatológicos de biópsias, de cones, de amputações do colo ou de peças cirúrgicas pós-histerectomia, que foram emitidas pelo Serviço de Anatomia Patológica do HUGG, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994, em pacientes atendidas pelo Ambulatório de Ginecologia, reunindo diagnóstico clínico de cervicite e histopatológico de coilocitose. As neoplasias encontradas em associação com o HPV foram separadas, nos seguintes grupos previstos, de acordo com a bibliografia analisada: Grupo 1 - cervicite associada ao HPV. Grupo 2 - NIC I associada ao HPV (displasia leve). Grupo 3 - NIC II associada ao HPV (displasia moderada). Grupo 4 - NIC III associada ao HPV (displasia acentuada). Grupo 5 - NIC III associada ao HPV (carcinoma *in situ*). Grupo 6 - carcinoma invasor associado ao HPV.

Variáveis selecionadas

Foram consideradas como variáveis: os tipos de lesões (cervicite, NIC I, NIC II, NIC III e carcinoma invasor) que acometeram o colo do útero das pacientes, segundo resultado dos laudos histopatológicos, levantados pelo Autor, no período de agosto a setembro de 1995. Essas alterações histopatológicas são verificadas na cromatina nuclear, no número (bi ou

multinucleação), na forma (lobulada) no tamanho do núcleo (aumentado) ou a presença de halo perinuclear (coilocitose) e diskeratose.

Limitações do estudo

Após a conclusão das pesquisas bibliográfica e de campo, pudemos delinear algumas limitações para este estudo: a primeira e maior limitação deste estudo é inerente ao próprio método diagnóstico da infecção pelo HPV, que, apesar de ser o mais frequentemente usado para detectar a presença do vírus, apresenta falhas tanto no acometimento incipiente, quanto nas lesões de graus mais avançados. A identificação do HPV não foi feita nos casos de carcinoma invasor, confirmando o apontado pela bibliografia. O Hospital Universitário *Gaffrée e Guinle*, da Universidade do Rio de Janeiro, não dispunha dos recursos diagnósticos mais avançados, que permitam a detecção viral ou de suas estruturas, deixa de computar vários casos em que o vírus estaria efetivamente presente. A falta de acesso a informações geradas e divulgadas pelo Serviço de Ginecologia e de uma sistematização de dados selecionados e de resultados dos exames realizados, com intuito de facilitar a maior produção de trabalhos científicos na área; a obtenção extremamente difícil e demorada dos dados para produzir pesquisa, devido a falta de informatização dos serviços, obrigando a proceder manualmente na seleção de milhares de laudos organizados por data de realização dos exames; a disponibilidade dos dados referentes aos laudos somente a partir de 1990, sendo inexistente a organização destes, por ano de registro, antes da referida data. Entretanto tais dificuldades não impedem que seja reconhecido o papel importante que a pesquisa universitária exerce para a formação acadêmica e para os avanços da Medicina e das demais ciências da saúde, a partir do contexto dos hospitais-escolas e universitários. Os resultados desses estudos, certamente, poderão ter aplicações positivas na recuperação dos pacientes e orientação dos familiares que buscam esses hospitais e para a comunidade em geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

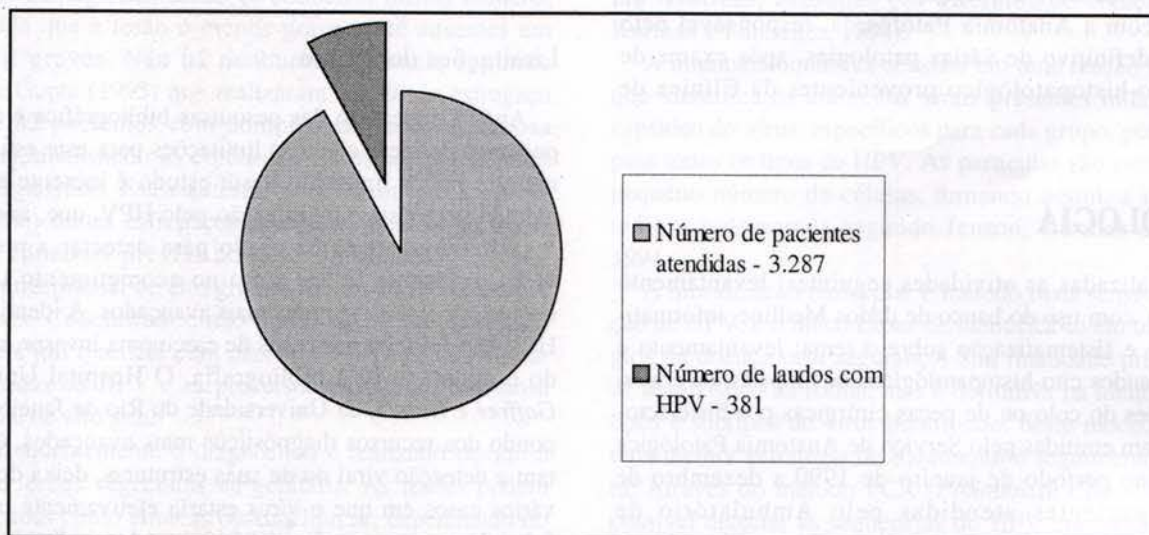
Quadro 1 - Distribuição dos casos de lesões da cérvix associadas à infecção pelo HPV em pacientes atendidas no Serviço de Ginecologia do HUGG no período de 1990-1994.

Cervicite	NIC I		NIC II		NIC III				CA invasor		
	Displasia leve		Displasia moderada		Displasia acentuada		Carcinoma <i>in situ</i>				
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
111	29,1	096	25,1	054	14,1	013	3,4	007	1,8	0	0

Fonte: Dados levantados pelo Autor nos laudos do Serviço de Anatomia Patológica do HUGG, em agosto e setembro de 1995.

Nota: Foram descartados 7 (sete) laudos por apresentarem dados incompletos nos registros das pacientes. Assim, na amostra inicial de 388 laudos, pelo abandono assumido trabalhou-se com 381 casos.

Gráfico 1 – Proporção de casos de infecção pelo HPV atendidos no ambulatório de Ginecologia do HGG no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994.



Fonte: Elaborado pelo Autor, com base no Quadro 1 o percentual encontrado de prevalência foi de 11,59%.

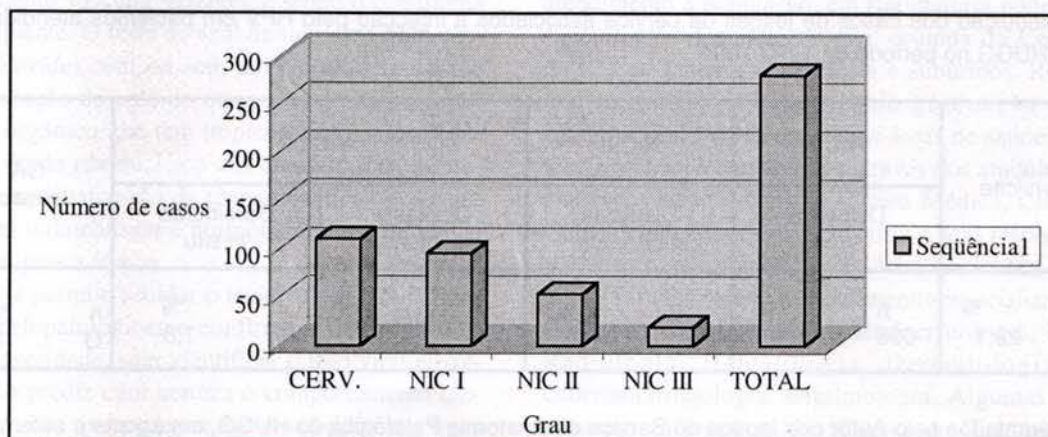
RESULTADOS DA PESQUISA

No período em estudo (1990 – 1994), foram atendidas no ambulatório de Ginecologia do HUGG 3.287 pacientes com queixas ginecológicas compatíveis com DST. O estudo dos 381 laudos referentes à amostra selecionada de pacientes com infecção pelo HPV e/ou HPV associado com NIC e do consequente agrupamento das pacientes de acordo com as categorias de variáveis (graus diferentes de lesões do colo do útero) que adotamos, permitiu a elaboração do quadro 1, seguidamente apresentado:

DISCUSSÃO

Neste estudo das 381 pacientes selecionadas entre as atendidas pelo Serviço de Ginecologia do HUGG no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994, por apresentarem resultados positivos, ao exame cito-histopatológico, 111 (29,1%) só tinham cervicite; 96 (25,1%) cursavam com NIC I; 54 (14,1%) com NIC II; 20 (5,2%) com NIC III sendo desta subamostra, 13 (3,4%) com displasia acentuada e 7 (1,8%) com carcinoma *in situ*. Não foi encontrado nenhum caso de carcinoma invasivo associado à infecção. Sete casos foram descartados ao início do estudo, por apresentarem dados

Gráfico 2 – Distribuição das lesões de acordo com o seu grau



Fonte: Elaborado pelo Autor, com base no Quadro 1.

descartados ao início do estudo, por apresentarem dados incompletos, o que compôs a amostra de 381 casos. De modo geral os resultados obtidos na pesquisa de campo coincidem com os estudos apresentados pelos diferentes autores analisados: os exames histopatológicos permitiram estudar o tecido do colo, do ponto de vista das alterações morfo-patológicas; graduaram-se as severidades das lesões, porém, não foi possível identificar o tipo de HPV presente; não se conseguiu prever com certeza, o comportamento biológico desse vírus; a falta de métodos de detecção de estruturas virais não permitiu avaliar a real prevalência da infecção pelo HPV associada às lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.

CONCLUSÕES

Ao término desta monografia podemos, sinteticamente, concluir: a revisão bibliográfica disponível (Medline) permitiu identificar que vários pesquisadores atuais destacam uma associação positiva entre a presença do HPV e a ocorrência de câncer do colo do útero; no HUGG foi possível identificar esta tendência apontada pela bibliografia, com o estudo da distribuição de 381 (trezentos e oitenta e uma) pacientes através de seus laudos de exames histopatológicos, não se verificando, entretanto, a presença de HPV em portadores de câncer invasivo. É possível que haja a influência da ausência de formas mais avançadas de diagnóstico para melhor detectar a presença do HPV, segundo os grupos de alterações, mas confirmou-se a tendência geral indicada pela bibliografia selecionada, mesmo no uso do método disponível (histopatologia); reafirmou-se a necessidade de serem incluídas na orientação dos casos estudados, ações educativas em saúde sexual, para efetivar medidas de prevenção da ocorrência de infecções pelo HPV no colo do útero e para coibir as infecções recorrentes, incluindo-se a orientação e o controle maior sobre os parceiros sexuais das mulheres em tratamento no Serviço de Ginecologia do HUGG.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barret, T. J.; Silbar, J. D.; Mcginley. Genital warts: a venereal disease. **J.A. Med. Assoc.**, 154: 333, 1954.
- Bernstam, V. Sexually Transmitted Disease. USA: **CRC Press Inc.** 1992.
- Campion, M. J.; Mccance, D. J.; Cruzick, J.; Sfinger, A. Progressive potencial of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic and virological study. **Lancet**, 2(8501): 237-40, 1986.
- Crum, C. P.; Ikenberg, H.; Richart, R. M.; Gissman, L. Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. **N. Engl. J. Med.**, 310(14): 480-3, 1984.
- Ebeling, K.; Nischan, P. Epidemiology of cervix cancer: a review. **Arch Geschwulstforsch**, 57(5): 401-6, 1987.
- Evander, M.; Edlung, K.; Gustavsson, A.; Jonsson, M.; Karlsson, R.; Rylander, E.; Wadell, G. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population - based cohort study. **J Infect Dis.**, 171(4): 1026-30, 1985.
- Fairley, C. K.; Chen, S.; Ugoni, A.; Tabrizi, S. N.; Forbes, A.; Garland, S. M. Human papillomavirus infection and its relationship to recent and distant sexual partners. **Obstet. Gynecol.** 84(5): 755-9, 1994.
- Figueroa, J. P.; Ward, E.; Luthi, V. E.; Vermund, S. H.; Brathwaite, A. R.; Burk, R. D. Prevalence of human papillomavirus among STD clinic attenders in Jamaica: association of younger age and increased sexual activity. **Sex. Transm. Dis.** 22(2): 114-8, 1995.
- Fletcher, S.; Norval, M. On the nature of the deep cellular disturbances in human papillomavirus infection of the squamous cervical epithelium. **Lancet**, 3; 2(8349): 546-9, 1983.
- Fuchs, P. G.; Girard, F.; Pfister, H. Human papillomavirus DNA in normal metaplastic, preneoplastic epithelia of the cervix uteri. **Int. J. Cancer**, 41(1): 41-5, 1988.
- Herrington, C. S.; Evans, M. F.; Gray, W.; Mcgee, J. O. Morphological correlation of human papillomavirus infection of Matched cervical smears and biopsies from patients with persistent wild cervical cytological abnormalities. **Hum. Pathol.** 26(9): 951-9, 1995.
- Hunter, J. **A treatise in the venereal disease.** London, 1786. p. 250
- Jacyntho, C.; Almeida Filho, G. L. **Papiloma Virose humana: HPV.** Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1994.
- Jacyntho, C.; Barcelos, C. Infecção pelo HPV e Lesões Pré-Neoplásicas Genitais: Investigação Laboratorial e Conduta. **Femina**, 27(9): 681-686, 1999.
- Jamison, J. H.; Kaplan, D. W.; Hamman, R.; Beach, R.; Douglas, J. M. Jr. Spectrum of genital human papillomavirus infection in a female adolescent population. **Sex Transm. Dis.**, 22(4): 236-43, 1995.
- Jenson, A. B.; Kurman, R. J.; Lancaster, W. D. Human Papillomavírose. In: Belshe, R. B. **Text book of Human virology.** 1994.
- Karlson, R.; Jonsson, M.; Edlung, K.; Evander, M.; Gustavsson, A.; Boden, E.; Rylander, E.; Wadel, G. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. **Sex. Trans. Dis.**, 119-27, 1995.
- Lancaster, W. D.; Kurman, R. J.; Sanz, L. E.; Perry, S.; Jenson, A. B. Human papillomavirus: detection of viral DNA sequences and evidence for molecular heterogeneity in metaplasias and dysplasias of the uterine cervix. **Intervirolgy**, 20(4): 202-12, 1983.
- Marana, H. R. C.; Andrade, J. M.; Bighetti, S. Papilomavírus Humano e Carcinogênese. **Femina** (27)1: 33-37, 1999.
- Marana, H. R. C.; Andrade, G.; Quintana, S. M. Fatores de Risco para Recidiva após Tratamento de Lesões Provocadas pelo HPV no Tratamento Genital Feminino. **RGOB**, (21)4: 201-205, 1999
- Martins, N. V.; Mancini, S. N.; Soares Jr.; J. M.; Haidar, M. A.; Baract, E. C. HPV e Esteróides Sexuais Femininos. **Femina**, (27)5: 423-427, 1999.
- Meanwell, C. A.; Cox, M. F.; Blackedge, G.; Maitland, D. J. HPV 16 DNA in normal and malignant cervical epithelium: implications for the aetiology and behaviour of cervical neoplasia. **Lancet**, 1(8335): 703-1, 1987.
- Melchers, W. J.; Herbrink, P.; Quint, W. G.; Walboomers, J. M.; Meijer, C. J.; Lindeman, J. Prevalence of genital HPV infections in a regularly screened population in the Netherlands in relation to cervical cytology. **J Med Virol.**, 25(1): 11-6, 1988.
- Melnik, J. L. Papova virus group. **Science**, 1962. 135: 1128-30.
- Merle, A.; Mandel, S.; Mandel, G. Drogas antimicrobianas: considerações gerais. In: Gilman, A. G.; Goodman, L. S.; Rall, T. W.;

- Munoz, N.; Bosch, F. X.; Sanjose, S.; Shah, K. V. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. *Mutat.Res.*, 305(2): 293-301, 1994.
- Navarro, M.; Furlani, B.; Songco, L.; Alfieri M, L.; Nuovo, G. J. Cytologic correlates of benign versus dysplastic abnormal keratinization. *Diagn. Cytopathol.*, 17(6): 447-51, 1997.
- Pereyra, E. A. G.; Guerra, D. M. M.; Linhares, I. M. Vírus do Papiloma Humano. In: HALBE, H.W. *Tratado de Ginecologia*. 2 ed. São Paulo: Roca, 1993. 834-439.
- Shu, L. L.; Yang, X. Z.; Zheng, S. J. Human papillomavirus infection and carcinogenesis of cancer of the uterine cervix. Pathomorphology of 357 cervical tissues. *Chung Hua Chung Lin Tsa Chih*, 9(4): 276-8, 1987.
- Silkstrom, B.; Hellberg, D.; Nilson, S.; Mardh, P. A. Smoking alcohol, sexual behaviour and drug use in women with cervical human papillomavirus infection. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 256(3): 131-7, 1995.
- Strauss, M. J.; Shaw, E. W.; Bunting, H.; Melnik, J. L. "Crystalline" virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. *Proc. Soc. Exp. Biol.Med.*, 72:46, 1946.
- Sterret, G. F.; Alessandri, L. M.; Prixley, E.; Kulski, J. K. Assessment of precancerous lesions of the uterine cervix for evidence of human papillomavirus infection : a histological and Immunohistochemical study. *Pathology*, 19(1): 84-10, 1987.
- Troncone, G.; Gupta, P. K. Cytologic observations preceding high grade squamous intraepithelial lesions. *Acta Cytol*; 39(4): 659-62, 1987.
- Waggoner, R. S.; Wang, X. Effect of nicotine on proliferation of normal, malignant, and human papillomavirus: Transformed Human Cervical Cells. *Gynecol. Oncol.*, 55(1): 9-5, 1994 .
- Zhang, W. H.; Wu, A. R.; Lin, Y. C. Relation between human Papillomavirus (HPV) and cancer of uterine cervix. *Chung Hua Chung Lin Tsa Chih*, 9(6): 433-5, 1987.

Endereço para correspondência:

Gabriel C. Alvarenga
 Rua Christiano Selequim, 530, Bloco 12 - aptº 31
 Condomínio Solar dos Girassóis
 Bairro Parque Residencial Indaiá
 CEP: 13330-000 - Indaiatuba - SP
 E-mail: alvareng.idt.@zaz.com.br



Informações:

Tel.: 0XX (92) 663-8922

Fax: 0XX (92) 663-3155

E-mail: idtvam@pop-am.rnp.br