
Prevenção da infecção pelo Papilomavírus Humano

Prevention Of The Human Papillomavirus Infection

José Eluf Neto¹, Luiz C Zeferino²,
Gerson B Dores³, Mauro RL Passos⁴,

RESUMO

Trata-se de uma revisão atualizada da literatura sobre métodos de prevenção da infecção por HPV. Apresenta também controvérsias e perspectivas na condução do rastreio da infecção pelo HPV.

Palavras-chave: Prevenção, HPV, NIC

ABSTRACT

It is presented a up to date revision of literature about prevention methods of HPV infection. It is also shown controversies and perspectives on management of HPV infection.

Keywords: Prevention, HPV, CIN

ISSN: 0103-0465

DST – *J bras Doenças Sex Transm* 12(1):39-42, 2000

O conceito mais amplo de prevenção significa reduzir a morbidade e a mortalidade causada por determinada doença. Na prática, compreende ações que visam evitar que ela ocorra, que permitam detectá-la antes que se manifeste clinicamente e que reduzam os efeitos mórbidos quando a mesma já está instalada.

Para as doenças sexualmente transmissíveis, o preceito básico é interromper a cadeia de transmissão e o aparecimento de novos casos. Em vista disso, abordaremos a prevenção propriamente dita da infecção pelo HPV e as ações de combate às lesões HPV-induzidas.

A prevenção, como estratégia para o controle da transmissão do HPV e promoção do diagnóstico precoce, deve ter como componentes a constante informação para a população geral e atividades educativas que promovam a percepção dos fatores de risco que estão associados, em especial, aqueles relacionados com o comportamento sexual e a importância da adoção de medidas preventivas de caráter pessoal.

No sentido de buscar que os indivíduos percebam a necessidade de maior cuidado, são fundamentais, durante o atendimento, o aconselhamento das pessoas infectadas e de seus parceiros, procurando-se assim, evitar a ocorrência de novos casos. Deve-se sempre enfatizar a associação existente entre o HPV e as outras DST, incluindo a infecção pelo HIV. Além do que, estimular a adesão ao tratamento das lesões HPV-induzidas, informando-se da existência de casos assintomáticos ou oligossintomáticos, susceptíveis a graves complicações. Desta forma, esta abordagem educativa-assistencial pode se constituir em um momento privilegiado de prevenção.

O uso do preservativo pelo homem, seja de látex ou poliuretano, deve ser estimulado para evitar outras possíveis DST que possam estar associadas. Todavia, faltam evidências concretas de sua utilidade na prevenção específica da transmissão

¹Professor Associado do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Epidemiologista.

²Diretor Executivo do Centro de atenção Integral à Saúde da Mulher CAISM da Universidade Estadual de Campinas, SP – Professor Assistente Doutor do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

³Mestre e Doutor em Ginecologia (UNIFESP – Escola Paulista de Medicina), Diretor da SBPTGIC e da Digene Brasil

⁴Professor Doutor, Adjunto do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal Fluminense – UFF, Chefe do Setor de DST-UFF.

do HPV. Ainda sobre esse aspecto, o preservativo feminino, por proteger maior área dos genitais externos, poderia agir mais eficazmente que o masculino.

Em relação às vacinas, há evidências de que possam vir a ser importante alternativa. Todavia, no momento, as pesquisas mais avançadas encontram-se em fase II, ou seja, determinando-se a dose mais adequada para o desenvolvimento de anticorpos específicos. Na dependência dos resultados obtidos, sua aplicação em saúde pública demandará vários anos.

Para analisar as ações de combate às lesões HPV-induzidas, é importante destacar alguns aspectos gerais dessas doenças. O estudo da história natural da neoplasia intra-epitelial apresenta dificuldades para a sua adequada avaliação, uma vez que, necessita-se de longo período de seguimento para se obter resultados precisos. Aspectos éticos impedem o acompanhamento de pacientes sem que se institua qualquer tratamento, principalmente quando alguma lesão mais grave é diagnosticada.

Sabe-se que a evolução entre os graus de neoplasia intra-epitelial não é necessariamente seqüencial, que o percentual de regressão espontânea é alto e que essa percentagem diminui à medida que a gravidade da lesão aumenta. Estima-se que somente cerca de 12% das lesões de alto grau evoluíram para carcinoma invasor. Por sua vez, a progressão para a doença invasiva, que na maioria dos casos leva mais de 10 anos, pode ser muito variável, de um a 20 anos.

Descobrir as neoplasias intra-epiteliais e tratá-las é, sem dúvida, a forma correta de fazer a profilaxia do carcinoma invasor. Atualmente, considera-se que a neoplasia intra-epitelial de grau III é a verdadeira precursora do câncer invasor do colo. Portanto, o rastreamento desse tumor, baseia-se nas faixas etárias de maior prevalência da lesão de grau III (30-39 anos).

Indubitavelmente, desde sua introdução como método de rastreamento, a citologia oncológica cérvico-vaginal tem sido de enorme valor na redução da mortalidade por esse tumor. Isso na verdade só ocorreu em países que instituíram sérios e ininterruptos programas de prevenção. Na Finlândia, por exemplo, reconhecida por ser um dos países com programa organizado, os resultados apareceram depois de 10 anos de sua implantação.

Apesar disso, essa doença continua sendo um importante problema, principalmente para países em desenvolvimento. Mesmo em alguns desenvolvidos, que vêm realizando ações para o seu controle há mais de 30 anos, os índices de mortalidade ainda continuam não aceitáveis.

Investigações realizadas em países sem programas organizados de rastreamento, onde não existe um sistema de convocação individual, demonstram uma distribuição irregular de cobertura do teste citológico. Enquanto uma parcela da população feminina realiza o exame várias vezes, a intervalos curtos de tempo, uma proporção considerável das mulheres nunca foi submetida a tal procedimento, levando a inapropriada concentração de recursos.

Por isso, somos concordantes com as normas do Ministério da Saúde, devendo a cobertura ser realizada entre os 25 e 60

anos, sendo que após dois exames negativos em anos sucessivos, deve-se repetir a citologia a cada três anos.

Além do principal problema acima exposto, outros fatores, inerentes ao exame citológico devem ser analisados: subjetividade; índices de falso-negativos e falso-positivos. Vale salientar que isso não ocorre única e exclusivamente em virtude da leitura da lâmina, mas sim, por todas as etapas que envolvem o exame, desde sua coleta, fixação e coloração.

No que respeita à subjetividade, refere-se variabilidade de resultados entre diferentes observadores e até pelo mesmo observador. Por isso, ao longo do tempo, têm-se criado categorias no intuito de subdividir a evolução das células anormais. Enquanto as anormalidades severas associam-se muito bem com a histologia, as atípias menores e aquelas consideradas como de baixo grau, são confusas em sua interpretação e, freqüentemente, não se observa precisão diagnóstica. Por vezes, mesmo nas antigamente nomeadas displasias moderadas, são difíceis sua distinção com as alterações inflamatórias ou mesmo aquelas produzidas pela metaplasia imatura. Por isso, relatam-se percentagens variáveis de falsos-positivos.

Todavia, parece que o maior problema reside nas percentagens de resultados falso-negativos, variando, em diferentes estudos, entre 20 a 30%. Em outras palavras, certa percentagem de mulheres com câncer invasor do colo têm resultado citológico negativo ou de atípias de origem indeterminada. Associada à má cobertura e à subjetividade, essa é uma das razões pelas quais o câncer de colo ainda ocorre mesmo em países com programas de rastreamento bem organizados e com alta cobertura populacional. Mas, o impacto negativo desses índices é reduzido pela repetição do exame citológico e pela história natural da doença.

Admite-se que cerca de 10 a 15% das pacientes com ASCUS tenham na verdade lesões de alto grau ou câncer. Isso faz com que todas as pacientes com esse diagnóstico, o qual representa de 60 a 80% das atípias diagnosticadas pela citologia, devam ser submetidas a exames complementares para se excluir a presença de lesões mais importantes.

Em virtude das razões acima expostas, há crescente preocupação com a prevenção dessa doença. Por isso, nos últimos anos, tem-se procurado outros métodos para esse fim.

A citologia automatizada veio à luz com o propósito de excluir a subjetividade do rastreamento manual citológico e, por seu princípio, aumentar o número de pacientes rastreadas por unidade de tempo.

Pode ser realizada por diferentes tecnologias e, por conseguinte, por diversas máquinas de leitura. Todavia, por qualquer ângulo que se queira observar, há necessidade de releitura manual. Com isso, além de não se excluir a subjetividade da interpretação, há maior dispêndio de recursos, quer pelo maior custo dos coletores, como também, do processamento das lâminas.

Outra forma de fazer o exame citológico é a coleta de material em meio líquido. Depois de simples filtração, confecciona-se uma lâmina com disposição celular em camada única, o que aumenta a qualidade do espécime a ser analisado. Com isso, os estudos mostram que a sensibilidade da citologia

umenta, com a conseqüente diminuição dos resultados falso-negativos.

Os novos conhecimentos da ação do HPV na gênese do câncer cervical e o desenvolvimento da biologia molecular fizeram com se estudasse o uso desses testes para o rastreamento. Comparou-se sua acurácia com aquela obtida com a citologia convencional. Os resultados publicados, principalmente nos últimos dois anos, são concordantes e consistentes, mostrando aumento da sensibilidade para os métodos biomoleculares.

Por isso, alguns autores vêm referindo a possibilidade de se testar novas formas de fazer rastreamento para esse câncer.

Uma das aventadas agrega o exame citológico com a biologia molecular, principalmente com aqueles que têm a capacidade de medir a carga viral (Captura Híbrida). Quando esses dois exames são usados ao mesmo tempo são excelentes os resultados para o diagnóstico de lesão de alto grau e câncer.

A outra forma sugerida, coloca a metodologia biomolecular como ferramenta primária na detecção. A citologia seria usada nos casos positivos para esse exame, visto que, o valor preditivo de positividade do exame biomolecular tem se mostrado elevado.

Uma vez sendo mostrado que os testes para DNA-HPV possam ser realizados rotineiramente, com alta acurácia e reprodutibilidade, além de comprovado custo-benefício, o próximo passo é verificar se esses testes terão importante papel na diminuição da incidência e da mortalidade por câncer de colo. Isso só poderá ser aquilatado depois de vários anos de sua introdução.

Todavia, como referido anteriormente, há tendência de que as pacientes com ASCUS e AGUS devam ser examinadas pelos testes biomoleculares.

Com o intuito de facilitar a realização da citologia e da biologia molecular, desenvolveu-se um meio de transporte líquido que tem a capacidade de fornecer material tanto para a citologia como para os exames biomoleculares. Estima-se que a introdução desse meio para transporte trará diminuição de custos

A autocoleta de material para o rastreamento biomolecular é ponto que também está em estudo. Os resultados preliminares mostram que a sensibilidade dessa metodologia varia entre 80 a 95% para o diagnóstico de lesões de alto grau confirmado pela histopatologia. Para um país de dimensões continentais como o nosso, com grande disparidade socioeconômico-cultural entre as regiões, a possibilidade de se colher o espécime dessa forma teria que ser avaliada. As mulheres poderiam coletar o material em sua casa ou em seu próprio local de trabalho. A obtenção do espécime desse modo poderia significar diminuição dos custos, quer seja para a implantação e/ou implementação de estruturas físicas e de recursos humanos, como também, a redução com o dispêndio no atendimento direto e com os materiais usados na coleta. Além disso, possibilitará que aquela parte da população, que não procura os programas ou até foge dos mesmos pelo temor ou constrangimento quanto ao atendimento médico e de enfermagem, venha a ele se incorporar, aumentando, por conseguinte, os índices de cobertura.

Todavia, o futuro aponta para a pesquisa e reconhecimento das mulheres de real risco. Há dados preliminares que medem a probabilidade para o desenvolvimento da doença invasiva associando-se a presença do HPV oncogênico com outros marcadores envolvidos na gênese desse tumor (p53, E6/E7 e L1/L2).

Deve-se tecer algumas considerações sobre a paciente infectada pelo HIV. Concordamos com a recomendação do CDC. Após o diagnóstico da infecção pelo HIV, a citologia oncológica deve ser realizada duas vezes no primeiro ano. Caso os resultados sejam normais, deve-se fazer o acompanhamento citológico anual.

Em relação ao Brasil, o grande desafio é implantar programas organizados, com alta cobertura para a população definida como de risco. O Programa de Atenção Integral a Saúde da Mulher, que o Ministério da Saúde implementou a partir do início da década de 80, introduziu a prática da colheita do exame citológico no ato do atendimento médico. Como resultado, a maioria dos exames atualmente é realizada quando a mulher procura os serviços por algum motivo, em geral para consulta ginecológica ou obstétrica.

Como conseqüência, a cobertura dos programas tem sido maior no grupo etário entre 20 e 34 anos, pois as mulheres de maior idade utilizam menos os serviços de saúde, o que diminui a eficiência das ações preventivas. Ainda, sabe-se que as mulheres têm tido uma atitude passiva diante da prevenção do câncer do colo uterino, pois é pequeno o contingente de mulheres que procuram os serviços públicos e solicitam para fazer o exame citológico.

Países desenvolvidos que implementaram programas organizados fizeram-no utilizando sistema de convocação periódica, o que representa uma ação para garantir que os controles sejam realizados. Isto significa que sempre os serviços de saúde devem ter uma atitude ativa, do que depende em grande parte o sucesso do programa.

No Brasil, de acordo com o modelo estabelecido pelo Sistema Único de Saúde, compete aos municípios implementarem sistemas de informação para controlar, acompanhar e avaliar o uso dos serviços de saúde pela população e, portanto, também convocar as mulheres para fazer os exames citológicos periódicos. Não seria justificável o Ministério da Saúde criar um sistema de informação vertical unicamente para estabelecer o controle da prevenção do câncer cervical.

Por outro lado, o programa de Saúde da Família, que vem sendo implementado nos últimos anos, tem demonstrado que pode aumentar a cobertura da prevenção dessa doença, pelo cadastramento das mulheres e da ação dos agentes comunitários.

Devido a grande heterogeneidade dos recursos de saúde, as campanhas de prevenção do câncer do colo uterino de âmbito nacional devem ser evitadas. As mulheres que atendem a estas campanhas são predominantemente aquelas que já freqüentam os serviços de saúde e, o grande contingente que nunca fez um único exame citológico é apenas parcialmente atingido.

A opção é que os municípios implementem programas permanentes e definam estratégias para aumentar a cobertura em função de suas características.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 47 (RR-1). 1998
2. Centers for Disease Control and Prevention. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR*; 47 (RR-10), 1999
3. Brasil. Ministério da Saúde. CN DST e Aids. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 1999
4. Clavel C, Bory JP, Rihet S *et al.* Comparative analysis of human papillomavirus detection by hybrid capture assay and routine cytologic screening to detect high-grade cervical lesions. *Int J Cancer* 75: 525-28. 1998
5. Clavel C, Masure M, Bory JP *et al.* Hybrid Capture II – based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect routine high-grade cervical lesions: a preliminary study in 1518 women. *Br J Cancer* 80:1306-11.1999
6. Cuzick J & Sasieni P. Estimates of the cost impact of introducing human papillomavirus testing into a cervical screening programme. *In* Franco & Monsonogo: **New Developments in cervical cancer screening and prevention**. Blackweel Science Ltd. Oxford, England 364-72. 1997
7. Cuzick J, Beverley E, Ho L *et al.* HPV testing in primary screening of older women. *Br. J Cancer* 81: 554-58. 1999
8. Cuzick J, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Screening for cervical cancer [letter]. *Lancet* 351:1439-40. 1998
9. Dorez GB, Taromaru EK, Gallo C. Aspectos atuais do rastreamento das lesões HPV-induzidas e do câncer do colo uterino com métodos morfológicos e biomoleculares. *NewsLab* 35: 196-205.1999
10. Ho GYF, Burk RD, Klein S *et al.* Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 87: 1365-71. 1995
11. Jenkins D, Sherlaw-Johnson C, Gallivan S. Assessing the role of HPV testing in cervical cancer screening. **Papillomavirus Report** 9: 89-101. 1998
12. Kaufman RH. Atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic criteria and management. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1120-8. 1996
13. Kiviat NB, Koutsky LA. Do our current cancer control strategies still make sense? *J Natl Cancer Inst* 88: 317-8. 1996
14. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB *et al.* Identifying women with cervical neoplasia. Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 281: 1605-10. 1999
15. Melkert PJW, Hopman E, van den Brule AJC *et al.* Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *J Int Cancer* 53: 919-23. 1993
16. Nascimento CMR, Eluf-Neto J, Rego RA. Pap test coverage in Sao Paulo Municipality and characteristics of the women tested. *Bull Pan Am Health Org* 30: 302-12. (Errata: *Pan Am J Public Health*; 2:106. 1997). 1996
17. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM *et al.* Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 354: 20-25. 1999
18. Nuovo GJ, Moritz J, Walsh LL *et al.* Predictive value of human papillomavirus DNA detection by filter hybridization and polymerase chain reaction in women with negative results of colposcopic examination. *Am J Clin Pathol* 98: 489-92. 1992
19. Richart RM. Screening. The next century. *Cancer Suppl* 76 (10): 1919-27. 1995
20. Robertson JH, Woodend B, Elliot H. Cytological changes preceding cervical cancer. *J Clin Pathol* 47: 278-9. 1994
21. Sá EMM, Pinheiro VMS. Educação em saúde na área das doenças sexualmente transmissíveis. *In*: Passos MRL. **DST, Doenças Sexualmente Transmissíveis**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica. 1995
22. Serwadda D; Wawer MJ, Shah KV *et al.* Use of a hybrid capture assay of self-collected vaginal swabs in rural Uganda for detection of human papillomavirus. *JID* 180: 1316-19. 1999
23. Shah KV, Womack SD, Chirenje ZW *et al.* Evaluation of hybrid capture II, probe-b assay in cervical cancer screening of women in Zimbabwe, Africa. **17th International Papillomavirus Conference**. 1999, p.285
24. Schneider A, Koutsky LA. Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. *In*: Munkoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A (eds). *The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer*. **IARC Sci Publ** 119. Lyon: International Agency for Research of Cancer, 1992. p. 25-52.
25. Sherman ME, Kelly D. High-grade squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma following the report of three negative Papanicolaou smears: screening failures or rapid progression? *Mod Pathol* 5: 337-42. 1992
26. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM *et al.* Human papillomavirus as a necessary cause of invasive cervical cancer world-wide. *J Pathol* 189: 12-19. 1999
27. Zeferino L, Galvão L. Prevenção e controle do câncer do colo uterino: por que não acontece no Brasil? *In*: Galvão L, Dias J (eds). *Saúde Sexual e Reprodutiva no Brasil*. São Paulo: Hucitec, 1999. p. 346-65.

Endereço para correspondência:

José Eluf Neto
 Deptº de Medicina preventiva – FMUSP
 Av. Dr. Arnaldo, 455, São Paulo, SP
 CEP: 01246-903