

Editorial

O IPOG acaba de completar 7 anos de existência. Sempre oferecendo aos nossos clientes, um serviço que alia qualidade, agilidade e bons preços.

Os resultados em 2002 são: mais de 200 clientes cadastrados, distribuídos por 17 estados em todo o Brasil. Com isso, agilizamos ainda mais a liberação dos laudos - aproximadamente 2 dias úteis - e também conseguimos oferecer bons preços.

Agradecemos à todos os laboratórios que nos elegeram como parceiros e comunicamos que as nossas portas estão abertas para todos os clientes que quiserem conhecer mais de perto o exame de Captura Híbrida, e também, o nosso laboratório e a nossa equipe de colaboradores.

Leiam também nesta edição, a primeira parte do especial "Projeto Diretrizes"!



O IPOG News é produzido pelo Departamento de Marketing

Comercial do Instituto de Pesquisa em Oncologia Ginecológica-IPOG.

Contate-nos:

Fone: 11- 5579-2635

E-mail: marketing@ipog.com.br

Benefícios do teste de HPV

O teste de HPV e o *Papanicolaou* combinados detectam virtualmente 100% de todas as lesões cervicais de alto grau e câncer. O *Papanicolaou* detecta alterações celulares indicativas de existência de doença cervical. O câncer cervical é prevenível se as alterações celulares pré-cancerosas são detectadas e tratadas precocemente. O teste de HPV é indicado para o seguimento de citologias anormais ou inconclusivas e, além disso, pode indicar a presença viral antes mesmo que as alterações celulares estejam visíveis.

A coleta do material para o teste do HPV é da mesma maneira que a coleta do *Papanicolaou*. Colhe-se o material endocervical com escova e então envia-se para o laboratório para execução.

Considerando-se os tipos de alto risco, o resultado negativo indica que nenhum vírus foi detectado e que a paciente tem um mínimo risco de desenvolver uma lesão de alto grau antes de sua próxima consulta de rotina. Um resultado positivo, indica que há risco maior de desenvolver um câncer cervical. É importante salientar que a maioria das

mulheres com HPV não desenvolverão câncer de colo uterino. Há necessidade de um exame minucioso para averiguar se há no colo cervical células cancerosas ou pré-cancerosas. Se nenhuma modificação é detectada, a paciente deverá ser monitorada de perto para garantir que qualquer modificação subsequente seja detectada o mais cedo possível. Na presença de alguma lesão cervical deve-se considerar as várias opções de tratamento eficazes.

Fonte: www.thehpvtest.com

Curiosidade

Biotecnologia - Cientistas alteram DNA de bactéria para criar imunização contra vírus que causa câncer do colo do útero. Uma bactéria usada há 8.000 anos na fabricação de queijo e manteiga pode ganhar uma nova função: ajudar a combater o HPV. Cientistas franceses transformaram a bactéria, chamada *Lactococcus lactis*, numa "vacina viva".

Os últimos resultados desse projeto foram apresentados durante o 48º Congresso Nacional de Genética, que aconteceu em Águas de Lindóia (interior de São Paulo). De acordo com Yves Loir, pesquisador do Inra (Instituto Nacional de Pesquisa Agro-

nômica, na sigla em francês), o desempenho da bactéria-vacina já está sendo testado em camundongos.

Uma série de características da bactéria a tornam uma boa candidata para o papel de vacina viva: ela não causa doenças e convive bem com o organismo humano. Adaptado ao organismo humano, o *Lactococcus lactis* consegue colonizar o trato digestivo e o interior da vagina - justamente a região mais visada pelo vírus.

A idéia dos pesquisadores franceses é preparar o organismo para uma eventual chegada do HPV (que é transmitido nas relações sexuais) com a ajuda do *L. lactis*. Para isso,

eles modificaram geneticamente a bactéria para que ela produzisse a E7, uma proteína do vírus.

O micróbio modificado secreta a proteína no organismo do hospedeiro, induzindo uma reação do sistema imune. Se o HPV verdadeiro entrasse em contato com o organismo, ele seria capaz de reconhecer a proteína e reagir rápida e eficazmente contra o vírus.

Loir diz que o micróbio também está sendo modificado geneticamente para produzir interleucina-12 - uma substância usada para combater determinadas formas de câncer.

Fonte: **jornal Folha de São Paulo**

Nota

O Hospital Albert Einstein, em São Paulo, através do Instituto de Ensino e Pesquisa, está participando de um estudo mundial para avaliação de uma vacina experimental contra os quatro tipos mais comuns de HPV.

Como participar?

Para participar, a paciente deve ter entre 16 e 23 anos, ter boa saúde e não estar grávida.

As participantes do estudo receberão atendimento ginecológico ambulatorial gratuito por 4 anos no Hospital

Albert Einstein.

Entre em contato pelo telefone 11-3747-2257, para receber informações adicionais, tirar dúvidas e participar desta importante iniciativa mundial para melhorar a saúde da mulher.

ESPECIAL Projeto Diretrizes - parte I

Iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente

Elaboração Final:
11 de Setembro de 2002
Autoria: Nicolau SM

MÉTODO DE COLETA DAS EVIDÊNCIAS: GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
C: Relatos ou séries de casos.
D: Publicações baseadas em pesquisas ou opiniões de especialistas.

INTRODUÇÃO

Os papilomavírus humanos são vírus da família *Papillomaviridae*. Eles infectam células epiteliais e têm a capacidade de causar lesões na pele ou mucosas. Causam diversos tipos de lesões como a verruga comum e a verruga genital ou condilomas, popularmente conhecida como "crista de galo". Elas têm crescimento limitado e com frequência regredem espontaneamente. É um vírus icosaédrico, pequeno, não envelopado e com ácido nucléico constituído de DNA de dupla-fita, circular. O diâmetro do capsídeo é de 55 nm. Seu DNA possui 7900 pares de bases e, seu peso molecular, é de 5,2 x 10⁶ daltons(D).

O DNA circular pode ser dividido em três segmentos:

1. Região regulatória ("long control region" - LCR);
2. Região precoce ("early"-E1 a E8);
3. Região tardia ("late"-L1 e L2).

Os genes L codificam proteínas do capsídeo viral e os genes E codificam proteínas com funções reguladoras da atividade celular(D). Classificam-se em vários tipos e subtipos e variantes de um mesmo tipo, dependendo da semelhança na seqüência dos nucleotídeos. Isto foi possível graças ao desenvolvimento das técnicas de hibridização molecular. Quando existe menos do que 50% de seme-

lhança com outros membros, é definido um novo tipo e dado um número na ordem da descoberta. Se a semelhança é maior do que 50%, caracteriza-se um subtipo e, se for próxima de 100%, os vírus são considerados como variantes do mesmo tipo. Desta forma, os papilomavírus são genotipados e não sorotipados(D). Outra maneira de se descrever um novo tipo é na seqüência dos nucleotídeos dos genes E6, E7 e L1. Quando há uma diferença maior do que 10% em relação aos outros já conhecidos, se descreve um novo tipo(D). Além disso, podem ser classificados em dois grupos: os de alto risco (16 e 18 principalmente) e os de baixo risco oncogênico (6 e 11 principalmente) segundo sua relação com a gênese do câncer anogenital(D) ou, de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44); risco intermediário (31, 33, 35, 51, 52 e 58) e alto risco (16 e 18)(B). A origem geográfica do papilomavírus parece ter implicação no prognóstico da infecção, observando-se pela análise da reação em cadeia da polimerase, que as mulheres com vírus de origem não-européia têm uma tendência maior para a persistência da infecção do que as variedades européias. Além disso, as não-européias estão mais associadas a maior prevalência e incidência de lesões de alto grau(B). Existem cerca de mais de 100 tipos virais de HPV descritos até o momento e destes, aproximadamente 35 são encontrados no trato anogenital. O período de incubação é muito variável(D) e pouco é conhecido sobre a latência ou persistência desses vírus no organismo. A maior parte das mulheres infectadas pelo HPV não apresentam sintomas clínicos e, em geral, a infecção regride espontaneamente sem nenhum tipo de tratamento. A infecção por alguns tipos de HPV, considerados de alto risco oncogênico, está relacionada à transformação neoplásica de células epiteliais, sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino. Pode ocasionar lesões que se não tratadas, tem potencial para progressão para o câncer. Em estudo recente se observou que o risco de se desenvolver câncer de colo uterino em mulheres com infecção por HPV é 19 vezes

maior. Mulheres com os tipos oncogênicos 18, 31 ou 33 têm um risco maior do que 50 vezes comparado ao daquelas não-infectadas e, se considerado o HPV 16, este risco teve aumento de mais de 100 vezes(B). A persistência de infecção está associada ao maior risco de desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial, especialmente na presença dos tipos 16 e 18(B). Analisando-se a persistência da infecção associada ao hábito de fumar, constata-se que há aumento do risco de falha no tratamento das neoplasias intra-epiteliais(B). Dados atuais demonstram que o DNA do HPV do tipo oncogênico está prevalente em 99,7% dos casos de câncer cervical uterino ao se combinar dados de estudos prévios e atuais, excluindo-se os espécimes inadequados, o que leva a crer que o HPV está presente virtualmente em todos os casos de câncer cervical(B). É uma das neoplasias mais frequentes entre as mulheres. Foi responsável pela morte de 3.879 mulheres no Brasil em 1999, e estimava-se para o ano de 2000 que ocorreriam cerca de 17.251 casos novos com 3.625 óbitos pela doença(D). Para 2002, as estimativas sobre incidência e mortalidade por câncer prevêm 4.005 óbitos (INCA). Embora se saiba que mulheres jovens com certos tipos de HPV têm o risco aumentado para desenvolver câncer cervical, menos de 1% daquelas que são portadoras dos tipos oncogênicos irá evoluir desta maneira(B). Com a utilização da técnica de PCR, observou-se que mulheres sem alteração citológica cérvico-vaginal em presença de alta carga do HPV 16 tiveram aumento no risco de progressão para neoplasia intra-epitelial de alto grau(B). Mulheres que usaram anticoncepcional oral por menos que cinco anos não tiveram risco aumentado para o desenvolvimento da neoplasia cervical maligna, porém o uso prolongado (10 anos ou mais) pode ser um co-fator que aumenta para quatro vezes este risco quando positivas para HPV(C). Outros locais como vulva, ânus e pênis podem ter casos de câncer contendo HPV de alto risco, porém em menor proporção. Em relação ao pênis, encontrou-se risco aumentado para o desenvolvimento de

câncer na presença dos fatores: fimose, processo inflamatório crônico (balanopostite e liquen esclero-atrófico) e tratamento com corticóide de alta potência e fotoquimioterapia com ultra-violeta A. O hábito de fumar tem relação com o câncer de pênis e é dose dependente(D). O DNA do HPV foi encontrado entre 70% e 100% dos casos de neoplasia intra-epitelial e entre 40% e 50% dos casos de câncer de pênis. O HPV 16 pode estar associado ao risco de desenvolvimento do câncer peniano(D). Em estudo da relação do HPV com o desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial e câncer oral, observou-se que o vírus é detectado nestas lesões em frequência bem maior do que na mucosa normal. Os achados evidenciam que a infecção por HPV, especialmente os vírus de alto risco, é fator de risco significativo para o desenvolvimento de câncer oral(C). Ao se analisar, por PCR, casos com papilomatose respiratória recorrente, confirmou-se a presença dos tipos 6, 11, 16, 31, 33, 35, ou 39 em diferentes combinações entre eles. Não se observou diferença no comportamento da doença em relação aos tipos virais presentes(C). Pouco se conhece da epidemiologia da infecção anal pelo HPV. Em estudos desta região, em mulheres HIV-positivas e negativas, observou-se maior prevalência do DNA do HPV nessa topografia do que na região genital, quando ambas foram analisadas na mesma paciente(C). Vários estudos têm demonstrado uma forte associação entre os HPV de alto risco para o desenvolvimento da neoplasia cervical e o câncer anal(C), assim como a relação destes HPV e as lesões escamosas intraepiteliais do ânus(C) (B).

EPIDEMIOLOGIA

É a doença sexualmente transmissível viral mais frequente. Nos Estados Unidos, de 1966 a 1981, observou-se aumento de 459% no número de consultas por essa virose. Só em 1981 verificou-se elevação de 398% para os homens e de 684% para as mulheres(C). Estima-se que naquele país a prevalência de manifestação clínica da infecção por HPV é de 1% entre os adultos

sexualmente ativos e pelo menos 15% têm infecção subclínica, detectada pelos testes de DNA do HPV. A população mais atingida encontra-se entre 18 e 28 anos de idade. Entre os principais fatores de risco para a aquisição desta infecção estão o comportamento sexual e a multiplicidade de parceiros, dentre outros, como: o uso do contraceptivo oral, gravidez e alterações na imunidade celular. Os tipos virais mais encontrados nos casos de câncer são o 16 e o 18, ou seja, a infecção genital por papilomavírus humano é comum na população sexualmente ativa e pode causar neoplasia benigna e maligna do trato genital(D). Vários fatores podem contribuir para a infecção por HPV, em especial, início da atividade sexual precoce, grande número de parceiros sexuais, estado civil e a escolaridade(B). Na análise da soroprevalência de anticorpos ao capsídeo do HPV 16, em mulheres grávidas, obser-

vou-se que não houve associação entre a presença de lesões cervicais ou vaginais e a detecção dos anticorpos. Os fatores preditivos de infecção por HPV foram: cinco ou mais parceiros sexuais; início de atividade sexual há seis anos ou mais; nível educacional e história de infecção por *N. gonorrhoeae*. A prevalência é semelhante a de mulheres não-grávidas(C). No estudo por PCR de material obtido da região vulvovaginal, observou-se que a concomitância de múltiplos tipos de HPV ocorreu mais frequentemente do que o esperado pela simples casualidade e o risco de adquirir um novo tipo não diminuiu naquelas com infecção prévia por tipos filogeneticamente relacionados ou não(C).

FORMAS DE TRANSMISSÃO DO HPV

A principal via de transmissão do HPV é através do contato sexual. A transmissão pode ocorrer após uma única rela-

ção sexual com um parceiro infectado (D). Gestantes infectadas pelo HPV podem transmitir o vírus para o feto durante a gestação ou no momento do parto. Material obtido da cavidade oral demonstrou que o HPV é positivo em crianças menores do que dois anos e adolescentes com 13 anos ou mais(C). Em outro estudo encontrou-se baixo risco de transmissão da infecção perinatal, da mãe para o feto, embora não se possa afastar esta via de transmissão(B). Em análise de pêlos retirados da região pubiana e peri-anal de pacientes com história recente de infecção genital por HPV ou com verrugas genitais, observou-se a presença do DNA dos tipos virais 6 e 11 em 36% dos casos da região pubiana e 50% da região peri-anal. Dentre os primeiros, detectaram-se os tipos pesquisados em dois casos tratados com sucesso e sem evidência clínica de infecção, o que pode sugerir que o vírus permanece

na região mesmo após o tratamento(C). Estudo recente avaliou duas clínicas de especialidade gênitó-urinária colhendo material de superfícies de vários locais das áreas de atendimento, dos banheiros de pacientes e, em uma das clínicas, no banheiro da área de lazer localizada dentro dela. Em uma delas, encontrou o DNA do HPV em mais de 50% das amostras. Na segunda clínica, o resultado foi negativo, assim como na área de lazer. Os HPV mais comumente encontrados foram os tipos 6, 11 e 16, respectivamente. O DNA estava sempre associado à célula. Além disso, as células infectadas foram encontradas principalmente em superfícies usadas predominantemente por profissionais médicos. A fonte da provável contaminação dos banheiros foi o contato das mãos com os genitais infectados e o ambiente. Já nas áreas de atendimento, a provável via de contaminação foi o contato das luvas dos médicos com as superfícies(C).

Trabalhos Científicos

Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer.

Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, Rush BB, Gravitt PE, Schussler JE, Schiffman M.
Digene Corporation, Gaithersburg, MD 20708, USA. attila.lorincz@digene.com
Carcinogenic human papillomaviruses (HPV) are thought to be necessary for development of cervical cancer. We assessed whether higher viral loads of such viruses predicted future risk of CIN3 or cancer (CIN3+) in a cohort of 20810 women followed up for 10 years with cytological screening. We measured the viral load for 13 types of carcinogenic HPV (relative light units normalised to 1 pg/mL HPV 16 positive controls [RLU/PC]) using Hybrid Capture 2 testing of cervicovaginal lavages obtained at enrolment. Results were stratified into four groups (RLU/PC 1 to <10, 10 to <100, 100 to <1000, > or = 1000). Although presence of HPV strongly increased risk of CIN3+, high viral load did not further predict risk of CIN3+.

High Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) Infections and High Frequency of Multiple HPV Genotypes in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women in Brazil.

Levi JE, Kleter B, Quint WG, Fink MC, Canto CL, Matsubara R, Linhares I, Segurado A, Vanderborght B, Neto JE, Van Doorn LJ.
Laboratorio de Virologia do Instituto de Medicina Tropical. Instituto de Infectologia Emilio Ribas. Nucleo de Extensao ao Atendimento ao Paciente

HIV+ e c/AIDS do Departamento de Doencas Infecciosas e Parasitarias. Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo. Hospital Universitario Clementina Frago Filho, Universidade Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. Delft Diagnostic Laboratory, Delft, The Netherlands. Innogenetics, Ghent, Belgium.

A group of 208 human immunodeficiency virus (HIV)-infected women in Brazil were studied for the presence of human papillomavirus with the general SPF(10) PCR primer set. Virtually all (98%) women were found positive for human papillomavirus (HPV) DNA. Genotyping by the reverse hybridization line probe assay (HPV-LiPA) revealed a high prevalence of multiple genotypes (78.9% of the cases), with an average of 3.1 genotypes per patient (range, 1 to 10 genotypes). HPV 6 was the most prevalent genotype and was observed in 80 (39.2%) patients, followed by types 51 (31.9%), 11 (26.0%), 18 (24.0%), and 16 (22.5%). Of the genotypes detected, 40.9% were low-risk genotypes. Twenty-two (10.5%) patients showed normal (Pap I) cytology, 149 (71.6%) patients had inflammation (Pap II), and 28 patients (13.4%) had a Pap III score. The prevalence of high-risk genotypes increased with the cytological classification. There were no significant associations between the number of HPV genotypes detected and the cytological classification, HIV viral

load, and CD4 count in these patients. In conclusion, the highly sensitive SPF(10) LiPA system shows that a very high proportion of HIV-infected women in Brazil are infected with HPV and often carry multiple HPV genotypes.

Human Papillomavirus Prevalence, Viral Load and Cervical Intraepithelial Neoplasia in HIV-Infected Women.

Levi JE, Fink MC, Canto CL, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I, Das Dores GB, Castelo A, Segurado A, Uip DE, Eluf JNETO. Laboratory of Virology of the Institute of Tropical Medicine.

HIV-infected women from Sao Paulo city were enrolled in a cross-sectional study on Human Papillomavirus (HPV) and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) prevalence and their association with laboratory markers of AIDS, namely HIV viral load and CD(4)(+) cell counts. A cervical specimen was collected and submitted to Hybrid Capture, a test for HPV viral load determination. HPV-DNA was detected in 173 of 265 women (64.5%). Twenty (7.5%) women were infected by one or more low-risk viruses, 89 (33%) by one or more high-risk viruses, and 64 (24%) harbored at least one HPV type from each risk group. Abnormal smears were observed in 19% of the patients, though there were no invasive carcinomas. Severely immunosuppressed patients (CD(4)/&mgr;L<100) were at the greatest risk of having a cytological abnormality and a high high-risk HPV viral load.

Agenda

Fundamentos e Métodos de Biologia Molecular utilizados no diagnóstico laboratorial

2 e 9 de novembro de 2002
UFRJ - Centro de Ciências da Saúde (CCS)
Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho Bloco G - Anfiteatro 22
Ilha do Fundão - Rio de Janeiro - RJ
Informações e Inscrições:
Tel.: (21) 2562-6645
Site: www.biof.ufrj.br/cate
E-mail: cate@biof.ufrj.br

IV Congresso de Análises Clínicas do Centro-Oeste e o II Congresso de Citologia Clínica do Centro-Oeste

13 a 16 de novembro de 2002
Centro de Cultura e Convenções de Goiânia
SBAC-GO e SBCC
Informações e Inscrições:
e-mail: sbacgo@terra.com.br

XXX Congresso Brasileiro de Análises Clínicas

08 a 12 de junho de 2003
Rio Centro - Rio de Janeiro
SBAC
Informações e Inscrições:
Tel.: (21)2234-2053
e-mail: congresso@sbac.org.br

Seu informativo em saúde da mulher

IPOG News



INSTITUTO DE PESQUISA EM ONCOLOGIA GINECOLÓGICA

R. Dr Bacelar, 231- cj 97/98 - São Paulo - SP - Brasil - CEP 04026-000

FONE/FAX: +11 5579-2635

e-mail: ipog@ipog.com.br

IMPRESSO