

PROCESSOS INFLAMATÓRIOS DO COLO E DA VAGINA: “UMA REVISÃO”¹

FRANCISCO MAUAD FILHO*
MÁRCIA MENDONÇA CARNEIRO**
MARCELO BRAGA MOLINARI**
EDUARDO BRAGA MOLINARI***
ROGÉRIO BRAGA MOLINARI****

RESUMO

As infecções vaginais, assim como as cervicites, constituem problema de relevante importância, pois geram sintomas desagradáveis, podem comprometer a capacidade reprodutiva e atuar na gênese da neoplasia cervical. Vários estudos avaliaram a relação das várias doenças sexualmente transmissíveis (DST) com o câncer cervical, mas não conseguiram estabelecer associação com um agente específico. Nas últimas décadas as pesquisas têm se concentrado no papel de certas cepas do vírus papiloma humano (HPV) cuja prevalência é aumentada em mulheres com câncer cervical. O diagnóstico da infecção pelo HPV inclui a colposcopia, citologia e exames como a reação em cadeia da polimerase (PCR). O tratamento envolve o uso de métodos invasivos (diatermocoagulação, laser de CO₂, LEEP e excisão cirúrgica) e não-invasivos (uso de agentes cáusticos).

PALAVRAS-CHAVES: infecções vaginais, câncer cervical.

SUMMARY

Vaginal infections and cervicites are important problems for they cause unpleasant symptoms, can cause reproductive failure and may play a role in the pathogenesis of cervical cancer. Many studies have examined the association between cervical cancer and many sexually transmitted diseases (STD), but failed to establish an association with a specific agent. In the last decades, many reports have focused in the role of some types of human papillomavirus (HPV) whose prevalence is increased in women with cervical

* Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – USP.

** Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pelo Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP – USP.

*** Aluno do 6º ano de Medicina da FURG.

**** Médico - Ultrasonografista da Escola CETRUS – São Paulo – SP. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo.

¹ Trabalho realizado na Escola de Ultra-Sonografia e Reciclagem Médica Ribeirão Preto e no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP, 1999.

cancer. Diagnosis includes colposcopy, Pap smears and the polymerase chain reaction (PCR). Treatment strategies involve the use of invasive and non-invasive methods.

KEY-WORDS: Vaginal infections, cervical cancer.

INTRODUÇÃO

As infecções vaginais, assim como as cervicites, constituem problema antigo com relevante importância médico-social, pois além de causarem sintomas desagradáveis (prurido, corrimento, disúria), podem comprometer o potencial reprodutivo e atuar como co-fator na gênese da neoplasia cervical (Linhares et al., 1994)⁷. O corrimento vaginal é um sintoma comum de infecção genital em mulheres, sendo o diagnóstico etiológico dificultado pelo grande número de patógenos responsáveis pelas cervicites e vulvovaginites (Fox et al., 1995)².

As infecções vaginais e as cervicites participam da cadeia de disseminação das doenças sexualmente transmissíveis (DST), podendo haver uma relação entre a frequência destas patologias e o câncer cervical (Pereyra et al., 1994a)⁹. Alguns estudos sugerem uma ação sinérgica entre infecções genitais e a neoplasia cervical, principalmente a infecção pelo HPV (papilomavírus humano). As infecções crônicas poderiam ainda promover o surgimento de tumores pela irritação crônica (Koffa et al., 1995)⁵. A fragilidade da mucosa genital por processos inflamatórios facilita a penetração e propagação viral.

As evidências epidemiológicas sugerem que a neoplasia cervical comporta-se como uma DST, sendo mais encontrada em mulheres com múltiplos parceiros, naquelas com parceiros promíscuos e que iniciaram atividade sexual precocemente. Vários trabalhos avaliaram a relação das várias DST com o câncer cervical: herpes simples vírus tipo 2 (HSV-2), *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, citomegalovírus, *Gardnerella vaginalis*. Na maioria deles uma associação entre uma história de infecção genital e o câncer cervical foi encontrada; entretanto não foi possível estabelecer associação com um agente específico (Morris et al., 1996)⁸.

Na última década as pesquisas têm se concentrado no papel de certas cepas do HPV na gênese do câncer de colo do útero. As evidências a favor desta associação incluem modelos animais, demonstrando a oncogenicidade do HPV humano e animal, a presença de certos tipos de HPV em verrugas genitais e na atipia cervical, detecção de antígenos do HPV na neoplasia intraepitelial cervical (NIC). As cepas de HPV mais comumente presentes nas lesões cervicais são as chamadas de alto risco: 16, 18, 45 e 56 (Morris et al., 1996)⁸.

OS AGENTES

Herpes vírus

O vírus do herpes simples é um vírus DNA citopatogênico que após a infecção primária se estabelece de forma latente em diversos tipos de células, mas sob um estímulo qualquer pode ser reativado e levar a uma nova infecção (De Palo et al., 1996)¹.

A infecção primária se manifesta como vesículas cutâneas e mucosas, circundadas por um halo de hiperemia, acompanhadas de ardor e dor. Comumente há um período prodromico de poucas horas com irritação, prurido, ardor e nevralgias. O quadro clínico da infecção recorrente é semelhante ao da primária, mas menos evidente e com duração menor (De Palo et al., 1996)¹.

O HSV-2 foi estudado, sendo demonstrado, através de testes sorológicos, uma alta prevalência de anticorpos anti-HSV-2 em mulheres com câncer cervical do que no grupo controle, entretanto não foram encontrados nem proteínas nem DNA viral em células cancerosas ou em lesões precursoras, eliminando assim o HSV-2 como agente etiológico da neoplasia cervical (Morris et al., 1996)⁸.

O potencial oncogênico deste vírus permanece pois este é capaz de induzir alterações cromossômicas no DNA do hospedeiro, podendo desta forma, atuar como iniciador da carcinogênese .

Koffa et al. (1995)⁵ usaram a técnica de PCR (polymerase chain reaction) para detectar a presença do citomegalovírus (CMV), HSV e o vírus Epstein-Barr (EBV) em 187 casos de lesões genitais, encontrando uma associação entre o CMV ou o HSV e o câncer cervical. Concluíram que a infecção pelo HSV ou pelo CMV pode atuar como veículo para o HPV. Estes dois vírus poderiam também ter papel importante na carcinogênese cervical, uma vez que foi encontrada uma associação forte entre a neoplasia cervical e infecção por estes dois vírus em mulheres negativas para o DNA do HPV. Sabe-se que o HSV contém regiões em seu genoma capazes de transformar células *in vitro*, sugerindo um potencial oncogênico *in vivo*. Além disso, achados laboratoriais evidenciam uma interação entre o HSV-2 e o HPV-16/18 no desenvolvimento do câncer cervical (Koffa et al., 1995)⁵.

A infecção crônica pelo HSV-2 poderia levar a alterações genéticas permanentes que interfeririam com a diferenciação do epitélio cervical e assim induziriam uma proliferação anormal. O HSV-2 atuaria portanto como co-fator em alguns mas não em todos os casos de câncer cervical (Jones, 1995)⁴.

Trichomonas vaginalis

A associação entre o *T. vaginalis* e a neoplasia cervical foi avaliada por Zhang et al. (1994)¹³ em uma análise de 24 estudos. Dezesseis estudos revelaram um aumento estatisticamente significativo no risco de neoplasia

cervical, mas apenas quatro realizaram ajuste do risco, sem entretanto incluir a infecção pelo HPV como fator de confundimento.

Chlamydia Trachomatis

Uma associação entre a presença de anticorpos para a *C. trachomatis* e a neoplasia cervical, persistindo mesmo após a correção para fatores de confundimento, incluindo o HPV, foi relatada. Entretanto, nenhuma associação entre o câncer cervical e uma história pregressa ou cultura positiva para *C. trachomatis* foi observada (Morris et al., 1996)⁸.

OUTROS AGENTES

Vários trabalhos mostraram associações inconclusivas entre o câncer cervical e outras infecções genitais (gonorréia, vaginose bacteriana, sífilis, hepatite B e C), sugerindo que estas não teriam importância na etiologia desta neoplasia (Morris et al., 1996)⁸.

HVP

O HPV é um DNA vírus com capacidade de provocar crescimento tumoral da família *Papoviridae*, cujo único hospedeiro é o homem. É transmitido principalmente pelo contato sexual, podendo ocorrer também a transmissão vertical (Pereyra et al., 1994b)¹⁰.

Nas últimas décadas as pesquisas têm procurado uma causa sexualmente transmissível para a neoplasia cervical, com ênfase especial no papel de certos tipos de HPV. Uma série de trabalhos comparando o tecido neoplásico com o normal detectou uma maior incidência do HPV-16 e 18 em mulheres com câncer cervical do que nas normais, e a prevalência do HPV-16 e 18 aumentava de acordo com a gravidade da lesão (Morris et al., 1996)⁸.

DISCUSSÃO

Entre os mais de 70 tipos de HPV descritos até hoje (Tab. 1), mais de 35 estão associados a doença anogenital e 20 ou mais a neoplasia. Os tipos mais comumente encontrados no câncer cervical são 16, 19, 45 e 56, e o 16 é o tipo de maior prevalência no mundo inteiro. O DNA deste vírus já foi detectado em mais de 79% das mulheres com neoplasia cervical. A prevalência da infecção pelo HPV é mais alta nas mulheres com câncer cervical, intermediária naquelas com NIC (neoplasia cervical intraepitelial) e baixa nos casos de tecido citologicamente normal. A prevalência do HPV aumenta com a sensibilidade do método diagnóstico, principalmente quando se usa o PCR e quando se repete o exame (Morris et al., 1996)⁸.

TABELA 1 – TIPOS DE HPV

Alto risco	Risco intermediário	Baixo risco
16	31	6
17	33	11
18	45	42
19	51	43
20	52	44
21	58	
18		
45		
56		

Hatch (1994)³

Nos casos de câncer invasivo encontra-se o HPV de alto risco em 74% dos casos; o intermediário está presente em 10%, e não se encontram os de baixo risco nestes casos (Hatch, 1994)³.

Os estudos epidemiológicos na década de 90 utilizando técnicas mais sensíveis na detecção do HPV (PCR-reação em cadeia da polimerase e hibridização) corroboram a associação entre a infecção por esse agente e a neoplasia cervical (Morris et al., 1996)⁸. Entretanto, como em 2 a 24% das mulheres normais identifica-se o HPV e a incidência da neoplasia é menor que 1%, isso nos leva a crer que o HPV é necessário mas não é capaz por si só para desencadear uma neoplasia, havendo outros co-fatores importantes para a carcinogênese (Hatch, 1994)³.

Todos os estudos recentes têm mostrado uma forte associação entre o câncer cervical e o HPV de alto risco (principalmente o 16), infecções múltiplas pelo HPV, com elevada carga viral e com lesões mais graves. Além disso, mulheres HPV positivas apresentam risco aumentado de progressão de lesões de baixo grau para de alto grau (Morris et al., 1996)⁸.

Dados epidemiológicos recentes corroboram a importância do HPV na etiologia da neoplasia cervical. Essa associação satisfaz todos os critérios de causalidade: força, consistência e especificidade da associação, dose-resposta e relação temporal além de plausibilidade biológica. Estudos recentes relatam que o HPV parece explicar muitos dos fatores de risco estabelecidos para a neoplasia cervical, incluindo o comportamento sexual e o tabagismo, e apesar de ser o HPV o fator de risco mais importante, a participação de outros co-fatores parece ser necessária para o desenvolvimento da doença (Morris et al., 1996)⁸.

A inoculação do vírus ocorre em locais de microtraumas no trato genital, freqüentemente durante a relação com um parceiro infectado ou através de fômites, havendo um período de incubação de 1 a 8 meses (média 3 meses). Na maioria dos casos a infecção permanece latente, podendo ter curso variado. A regressão e cura também podem ocorrer. Após 9

meses de inoculação, 40% das pacientes evoluem com remissão, e 60% com persistência; 15% destas podem desenvolver neoplasia. A regressão, persistência ou evolução dependem de múltiplos eventos biológicos complexos além de fatores do hospedeiro (Pereyra et al., 1994)¹⁰.

Embora seja o condiloma acuminado a manifestação clínica mais conhecida da infecção genital pelo HPV, não é a mais comum. São também encontradas máculas pigmentadas, eritematosas, pápulas planas na região vulvar ou peniana que podem ser vistas com o auxílio do colposcópico, após a aplicação do ácido acético a 3-5% (Koustky et al., 1989)⁶.

Os métodos diagnósticos além da colposcopia e histologia são: citologia, microscopia eletrônica, imuno-histoquímica e a biologia molecular. Não há até o momento um teste sorológico (Tab. 2) (De Palo et al, 1996)¹.

TABELA 2 – MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA O HPV

MÉTODO	LIMITAÇÕES	VANTAGENS
Citologia	Dificuldade em diferenciar HPV/NIC I	<i>Screening</i> inicial
Imuno-histoquímica	Evidencia AG capsídeo HPV em 50% casos	Não usado na rotina
Microscopia eletrônica	Evidencia partículas virais em 50% casos	Não usado na rotina
Hibridização	Alta tecnologia	Não usado de rotina
Colposcopia	Difícil diferenciar HPV/NIC	Monitorar evolução

(De Palo et al., 1996)¹

A colposcopia constitui método indispensável para o diagnóstico da infecção subclínica do colo uterino, vulva e vagina, sendo indispensável na avaliação da extensão da lesão e para dirigir a biópsia. Todavia, não permite distinguir com segurança a infecção pelo HPV da NIC, nem identificar o tipo de HPV (alto e baixo risco) (De Palo et al., 1996)¹.

Os testes de hibridização molecular dos ácidos nucleicos são os únicos capazes de identificar o HPV com alta sensibilidade e especificidade, além de identificar os sorotipos. A PCR (Polymerase chain reaction) é uma técnica de síntese e amplificação enzimática *in vitro* de seqüências específicas de DNA, revelando quantidades mínimas de genomas virais e genes. Zehbe et al. (1996)¹², comparando a citologia com a PCR em 94 mulheres após tratamento anti-HPV, encontraram 50% delas com citologia normal na ausência do HPV; 38% com citologia normal e HPV presente; 1% com citologia anormal sem HPV e 11% com citologia anormal e com HPV. Concluíram que um teste diagnóstico como a PCR aumentaria a especificidade e sensibilidade da citologia na detecção da NIC de alto grau.

O controle da infecção do HPV baseia-se na educação da população e dos médicos e no tratamento propriamente dito, que pode ser invasivo ou não-invasivo (Tab. 3).

TABELA 3 – Tratamento da infecção genital pelo HPV conforme o tipo e a localização

LOCALIZAÇÃO	INFECÇÃO SUBCLÍNICA	INFECÇÃO CLÍNICA
Vulva	1- 'Wait and see' 2- IFN 5- FU Laser CO ₂	ATA (área pilosa) Podofilina (área pilosa) LEEP Laser CO ₂ (ressecção)
Vagina	1- 'Wait and see' 2- 5-FU Vaporização laser CO ₂	Vaporização laser CO ₂
Colo uterino	Diatermocoagulação Vaporização laser CO ₂	Diatermocoagulação Vaporização laser CO ₂
Múltipla	Tratamento personalizado	Tratamento personalizado

(De Palo et al., 1996)¹

O tratamento invasivo compreende técnicas destrutivas como a diatermocoagulação e a vaporização a laser CO₂, LEEP (*loop eletrosurgical excision procedure*) e excisão cirúrgica. Os métodos não-invasivos são os agentes cáusticos (ácido tricloroacético), antimicóticos (podofilina e fluoracil) e os agentes antivirais (interferon). A escolha da modalidade terapêutica depende de vários fatores: a localização e extensão das lesões, a possibilidade de regressão espontânea, a sintomatologia e o risco oncogênico. O paciente deve ser informado de que nenhum tratamento é absolutamente satisfatório, que não existe um único tratamento anti-HPV e finalmente que todos determinam boa resposta terapêutica imediata, mas o percentual de recidiva é alto. O parceiro sexual deve ser sempre examinado e tratado se necessário (De Palo et al., 1996)¹.

Recentemente está se tentando desenvolver vacinas na tentativa de induzir-se uma resposta humoral eficaz para profilaxia de infecções subsequentes pelo HPV, assim como uma melhora na imunidade celular. O desenvolvimento de tais vacinas proporcionaria uma alternativa aos programas atualmente existentes de *screening* e tratamento do câncer cervical, resultando em substancial redução mundial da morbidade (Steller et al., 1996)¹¹.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. De Palo G. Colposcopia e patologia do trato genital inferior 2. ed. 1996.
2. Fox KK, Behets FM. Vaginal discharge: how to pinpoint the cause. Postgrad Med 1995;98:87-90, 93-6.
3. Hatch KD. Preinvasive cervical neoplasia. Sem in Oncol 1994;21:12-16.
4. Jones C. Cervical cancer: is herpes simplex virus type II a cofactor? Clin Microbiol Rev 1995;8:549-56.
5. Koffa M, Koumantakis E, Ergazaki M, Tsantsanis C, Spandidos DA. Association of herpesvirus infection with the development of genital cancer. Int J Cancer 1995 Sep;27(63):58-62.
6. Koustky LA, Hanssen-Wolner P. Genital papillomavirus infections: current knowledge and future prospects. Obst Gynecol Clin North Am 1989;16:541-57.

7. Linhares IM, Bagnoli VR, Halbe HW. Vaginose bacteriana, candidose e tricomoníase. In: Halbe HW. Tratado de ginecologia. 2 ed. 1994.
8. Morris M, Luna GT, Malpica A, Baker VV, Cook E, Johnson E, Mitchell MF. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Obst Gynecol Clin North Am 1996;23:347-401..
9. Pereyra EAG, Guerra DMM. Cervicite. In: Halbe HW. Tratado de ginecologia. 2. ed. 1994a.
10. Pereyra EAG, Guerra DMM, Linhares IM. Vírus do papiloma humano. In: Halbe HW. Tratado de ginecologia. 2. ed. 1994b
11. Steller MA, Schiller JT. Human papillomavirus and vaccine immunology. J Natl Cancer Inst Monogr 1996;21:145-8.
12. Zehbe I, Strand A, Chua KL, Wilander E. Cytological evaluation and molecular papillomavirus test of cervical scrapings from women treated for condyloma. Gynecol Obstet Invest 1996;42: 128-32.
13. Zhang ZF, Begg CB. Is *Trichomonas vaginalis* a cause of cervical neoplasia? Results from a combined analysis of 24 studies. Int J Epidemiol 1994;23:683.