

As Variações Do Grau De Lesão Causadas Em Pacientes Infectadas Pelo Vírus Hpv.

Samira do Vale Campos¹; Fábio Júlio Silva Tavares²; Ana Claudia Camargo Campos³; Sandra Oliveira⁴

Artigo Científico apresentado ao curso de pós-graduação em Citopatologia Ginecológica pelo Instituto Health da Faculdade Unidas de Campinas - FacUnicamps Faculdade Unidas de Campinas – FACUNICAMPS e Instituto Health, 2017, Goiânia - GO.

1. Especialista em Citopatologia Ginecológica, Goiânia-GO. E-mail: sasaa_dovale@hotmail.com
2. Especialista em Citopatologia Ginecológica, Goiânia-GO. Email: <fabiojuliott@hotmail.com>
3. PhD. Departamento de Microbiologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás. Diretora do Instituto Health e professora da Faculdade Estácio de Sá de Goiás E-mail: anaucg@yahoo.com.br
4. Mestre em Biologia. Universidade Federal de Goiás, professora da Faculdade Estácio de Sá de Goiás e orientadora de TCC do Instituto Health. E-mail: biosandra.so@gmail.com

Resumo

Introdução: O câncer de colo de útero tem-se mostrado como um dos mais frequentes cânceres femininos. A infecção pelo HPV antecede as lesões pré-neoplásicas que acarretam o carcinoma. Conhecer bem as características comportamentais do vírus, sua prevalência e o posicionamento da população infectada, torna-se primordial para haver as medidas profiláticas e terapêuticas. **Objetivo:** conhecer o perfil das lesões que precedem o câncer e estabelecer um paralelo entre os principais fatores que levam a sua evolução. **Metodologia:** Trata-se de um estudo do tipo bibliográfico, descritivo e exploratório. Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca no banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e artigos científicos indexados em revistas eletrônicas de livre circulação. **Resultados e Discussão** O HPV é um vírus que tem se destacado pelo seu alto poder de transmissão pela via sexual quando comparado a outras DSTs. A infecção pelo HPV tem como manifestação clínica mais comum as verrugas, que nada mais são do que tumores que foram induzidos por um vírus pleomórfico. Um fator considerável para a evolução de um carcinoma invasivo é o tipo de vírus. Os tipos 16 e 18, por exemplo, são mais carcinogênicos do que outros **Considerações finais** A criação de políticas de saúde com maior alcance da população é uma alternativa eficaz no controle dessa virose.

Descritores: citopatologia, HPV, Papanicolaou.

Introdução

O Humann Papilomavírus (HPV) pertence à família Papillomaviridae, subfamília Papilomavirinae e ao gênero Papilomavirus que infecta células epiteliais da pele e na mucosa, causando diversos tipo de lesões¹. Representa um grupo de vírus que reúne mais de 100 tipos e sua transmissão se dá, principalmente, através da relação sexual, além do parto e ocasionalmente por materiais contaminados². Alguns são oncogênicos e cerca de 40 deles são identificados no trato genital feminino. Dentre esse grupo temos os tipos 6,11,16 e 18. Os dois primeiros são, geralmente, causadores de lesões benignas e os dois últimos, fortemente associados ao câncer de colo de útero³.

No Brasil a incidência de casos de HPV no ano de 2008 foi de 18.680, sendo que são 19,18 casos para 100.000 mulheres, ocupando assim a segunda maior estimativa de casos, ficando atrás somente para o câncer de mama. As regiões Norte e Sul, quando analisamos o país entre suas diversas regiões, possuem a maior incidência 22,20 casos para 100.000 mulheres e 24 casos para 100.000 respectivamente. Segundo a Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados⁴, quando analisamos a cidade de São Paulo observamos uma queda na taxa de mortalidade, saindo de 4,5 em 1988 para 3,8 em 1995, a cada 100.000 casos. Quando analisado a nível Brasil temos os dados de 2008 que mostram que o câncer de colo de útero somado com o câncer de mama são as principais causas de mortes em mulheres que tem a idade inferior a 50 anos⁵.

Sendo o Brasil um país com dimensões de continente e com um grande índice de desigualdade socioeconômica em suas diversas regiões, possui assim uma incidência mais alta de câncer de colo do útero no norte e nordeste. A estimativa diz que 75% ou mais da população sexualmente ativa, quando analisado adolescentes e adultos com idades de 15 a 49 anos já tiveram alguma infecção proveniente do HPV na vida. De acordo com Costa Pinto et al (2012) vem demonstrando que uma mulher que tenha sido infectada pelo vírus HPV tem 50 a 70 vezes mais chance de desenvolver um câncer do que uma que não foi. Sendo assim a orientação se torna necessária para a mulher e seu parceiro quanto a infecção, sendo parte fundamental para a prevenção do câncer de colo de útero⁶.

Em 2016, notificou-se 16340 novos casos de HPV ao mesmo tempo em que o câncer de colo uterino é colocado em terceiro lugar no Brasil e mundo, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer. Segundo dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM/Datasus), esse câncer foi o causador da morte de 5430 mulheres no ano de 2013.

O descuido da população em relação às doenças sexualmente transmissíveis (DST) as expõe à contaminação com o HPV. Fatores como imaturidade para início da vida sexual, falta de informação e até mesmo negligência, constituem as causas da infecção. A promiscuidade também constitui um fator de risco, por maior probabilidade de contágio. Baixo nível socioeconômico é outro fator bem importante juntamente com a baixa escolaridade e dificuldades no acesso ao atendimento de saúde eficaz⁷.

Inúmeros cofatores cooperam para a infecção, aspectos relacionados ao hospedeiro como idade, predisposição genética e resposta imune contribuem para a instalação da doença. Os aspectos comportamentais como o tabagismo e o alcoolismo facilitam a entrada e progressão do vírus, pois suprimem a resposta imune do hospedeiro. Os aspectos relacionados ao vírus como o tipo, a carga viral e a variante também são levados em consideração⁷.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se que temos algo em torno de 30 milhões de novos casos por ano. O HPV na forma de infecção é mais visto em mulheres com perfil mais jovem, pois se trata de uma doença que atinge as mulheres em uma fase de maior atividade sexual e quando estão em total fase reprodutiva. Em casos onde o cérvix é imaturo como o de adolescentes, e esses possuem uma vida sexual mais ativa, as lesões intraepiteliais neoplásicas podem progredir com maior rapidez devido ao aumento da incidência dessa infecção. Tais incidências podem chegar a 40% em pacientes com faixa etária menor que 20 anos, ao atingir os 35 a prevalência diminui chegando a até 10% e de alto risco a 5%. Entretanto, o câncer de colo de útero aumenta sua incidência em casos de mulheres com idades mais avançadas⁸.

De progressão lenta, o câncer de colo de útero tem como precursoras às lesões intraepiteliais. Tais lesões são classificadas de acordo com a severidade do problema. São classificadas em dois grupos: lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) e lesão intraepitelial de alto grau (HSIL). A LSIL, antes apresentada como NIC 1, ocorre quando há comprometimento do terço inferior do tecido escamoso. A HSIL conhecida anteriormente como NIC 2 ou NIC 3, ocorre quando há acometimento no terço médio ou na espessura total do tecido⁹.

Diagnosticar e tratar as pacientes infectadas torna-se uma conduta importante para diminuir a morbimortalidade de mulheres acometidas com câncer de colo de útero. O exame citopatológico cérvico-vaginal Papanicolaou (PAP) é exame inicial que se realiza. Com a citologia é possível visualizar alterações morfológicas tanto citoplasmáticas quanto nucleares, podendo concluir até mesmo, o grau da lesão. A colposcopia é um método que utiliza a visualização direta do colo uterino pois permite identificar e caracterizar as lesões dentro e fora da zona de transformação. Por sua vez, a análise histológica é considerada a melhor forma de diagnosticar uma invasão incipiente¹⁰.

Este estudo tem como objetivo verificar através da revisão da literatura, quais os índices de anormalidades encontradas nas células do colo do útero ou da vagina que são causadas pelo HPV, observáveis em exames citopatológicos cérvico-vaginal Papanicolaou (PAP), bem como analisar os respectivos graus de lesão em pacientes infectadas pelo respectivo vírus.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo do tipo bibliográfico, descritivo e exploratório. Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca no banco de dados da Biblioteca

Virtual em Saúde (BVS) e artigos científicos indexados em revistas eletrônicas de livre circulação. Foram utilizados os descritores: citologia, HPV e Papanicolaou. Deu-se atenção especial à infecção causada por lesões causadas pelo Human Papilomavirus (HPV). Após a leitura analítica, iniciou-se a leitura interpretativa destacando os pontos mais relevantes de interesse dessa pesquisa, correlacionando os dados obtidos de diversos autores.

Descritores: citopatologia, HPV, Papanicolaou.

Resultados e Discussão

Desde a Grécia antiga já se descrevia o comprometimento da pele por lesões em formato de verrugas ou papilomatosas. No início do século XX foi quando começou-se as pesquisas sobre o vírus papiloma. Em 1933, esse vírus foi isolado como um provável agente causador de verrugas em coelhos. A partir desse fato essa classe de vírus é considerada um agente infeccioso natural, sendo ele o precursor de lesões verrucosas no homem e em diversos grupos de mamíferos¹¹.

A infecção pelo HPV tem como manifestação clínica mais comum as verrugas, que nada mais são do que tumores que foram induzidos por um vírus pleomórfico, ou seja, varia sua forma de acordo com seu ciclo de vida. Esses acometem diversas localizações, tendo como principal a extremidades da pele, mucosas, tanto oral quanto laríngea, e pele genital¹¹.

Estudos revelam que para que uma mulher tenha câncer de colo de útero faz-se necessária infecção pelo HPV, que após entrar nas células do epitélio vaginal, dá início a um moroso processo de alterações nucleares e citoplasmáticas (Bento Pio Vitório Ceccato Júnior, 2015). Um fator considerável para a evolução de um carcinoma invasivo é o tipo de vírus. Os tipos 16 e 18, por exemplo, são mais carcinogênicos do que outros⁷.

As lesões que precedem o carcinoma sofreram várias alterações na sua nomenclatura e, a partir do primeiro consenso em Bethesda, Maryland (EUA) de 1988, convencionou-se classificá-las como lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) e lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL). Desde então essa nomenclatura passou por revisões em 1991 e 2001¹².

Padrões citomorfológicos anormais podem ser visualizados em células acometidas por lesões. As principais anormalidades são: a cariomegalia - aumento do tamanho do núcleo celular em 2,5 a 3 vezes acima do normal, a hiper Cromasia - número maior do que o normal de cromatina disposta no núcleo, binucleação - onde a célula apresenta dois núcleos. Anfofilia - citoplasma tem afinidade tanto por corante ácido quanto por corante básico exibindo duas cores. A pseudo eosinofilia ocorre também com a mudança de afinidade tintorial em células que anteriormente eram basofílicas se tornam aparentemente eosinofílicas, exibindo coloração laranja. Ceratinização - células epiteliais superpostas por tecido queratinoso e, por fim, presenças de coilócitos que geralmente apresenta-se como uma célula superficial ou intermediária com a zona perinuclear ampla, clara e irregular¹³.

A lesão intraepitelial de baixo grau, denominada NIC 1 anteriormente e displasia leve, é observada quando há alterações citopáticas promovidas pelo HPV. Irregularidades no contorno do núcleo, anofilia, hipercromasia, ceratinização e coilocitose são as principais transformações encontradas. Essas modificações ficam restritas a camada de células superficiais do epitélio escamoso⁹. A LSIL porém não é considerada uma lesão precursora do câncer pois normalmente ela regride espontaneamente¹⁴.

As lesões de alto grau inclui as lesões que eram conhecidas como NIC 2 ou displasia moderada, NIC 3 ou displasia acentuada e carcinoma in situ. A lesão correspondente a NIC 2 ou displasia moderada acomete as células intermediárias do epitélio. Atipias como hipercromasia, binucleação, cariomegalia e contorno irregular do núcleo são as principais alterações sinalizadoras de lesão. As alterações que acometem a camada de células parabasais do epitélio corresponde a NIC 3 ou displasia acentuada, onde ocorre também modificações nucleares como aumento do tamanho do núcleo, como também alterações citoplasmáticas como a pseudoeosinofilia⁹.

A lesão de alto grau se torna mais preocupante porque ela é uma precursora do câncer de colo de útero e sem terapia adequada sua probabilidade de progressão é muito grande, o que torna a sua detecção precoce importantíssima¹⁴.

Grande parte das infecções causadas pelo HPV são subclínicas e transitórias. Somente poucos casos conseguem evoluir até um carcinoma invasivo do colo uterino, sendo que os fatores mais importantes para esse tipo diferente de comportamento biológico são: O tipo de HPV e sua persistência⁷.

O HPV é um vírus que tem se destacado pelo seu alto poder de transmissão pela via sexual quando comparado a outras DSTs¹⁵. A transmissão por via sexual sem uso do códon (preservativo de látex) é a forma predominante, entretanto existem outras possibilidades de transmissão do vírus HPV mesmo com o uso do preservativo, por exemplo, quando secreções alcançam as mucosas¹⁵.

Em adultos a transmissão ocorre principalmente por via sexual, em crianças verrugas adquiridas na infância podem ser de origem não sexual. Segundo Hebert, et al, 50% a 75% dos casos de verrugas genitais em crianças são conseqüências de abuso sexual, sendo que somente 1% a 2% são descritos¹⁶.

Assim como a transmissão via sexual, existe a transmissão vertical. Essa transmissão se divide em três tipos: Via hematogênica através da circulação útero-placentária, pela via ascendente ou através da passagem do recém-nascido pelo canal do parto¹⁷.

Alguns relatos mostram que o HPV pode infectar também a placenta humana, o sangue presente no cordão umbilical, e o colostro ou leite materno. Entretanto ainda não existe um consenso sobre a transmissão de mãe para filho do HPV na literatura¹⁷.

O HPV na maioria dos casos não apresenta sintomas e acaba sendo eliminado de forma espontânea pelo organismo¹⁹. Alguns tipos dos vírus do HPV persistem por um tempo maior, podendo assim levar a alterações nas células ocasionando doenças relacionadas a ele¹⁸. Se

essas doenças não forem descobertas a tempo algumas das células infectadas podem evoluir para um câncer, apesar de demorado esse processo pode apresentar, corrimento, sangue e dor¹⁸.

O HPV é transmitido quando ocorre o contato com a pele ou mucosa infectada, sendo que na maioria dos casos ele acontece por via sexual, o uso de preservativo (camisinha) é uma das medidas de maior importância na prevenção à transmissão, assim como evitar a diversidade de parceiros, manter uma higiene pessoal, além da vacinação¹⁸.

Considerações finais

Segundo análise dos artigos pode-se constatar que o HPV infecta células epiteliais, tanto na pele quanto nas mucosas, causando assim as lesões. Lesões essas que acontecem devido a transmissão por contato, seja ela na hora do parto passado de mãe para filho, seja por contato entre mucosas já contaminadas, ou pela via mais comum que é a via sexual.

O HPV possui mais de 100 tipos de vírus já detectados, porém os que possuem maior relevância são os tipos 6, 11, 16 e 18. Os dois primeiros estão associados as lesões benignas e os dois últimos mais relacionados ao próprio câncer de colo de útero. No Brasil esse tipo de câncer é o segundo maior em número de casos, ficando somente atrás do câncer de mama, e como o Brasil é um país com dimensões continentais e muito influenciado por fatores sócio econômicos temos o Norte e Nordeste do país com os maiores índices de câncer de colo de útero.

Sendo o câncer de colo de útero um problema tão sensível ao país o Ministério da Saúde preconizou o exame colpocitológico como um método de screening, onde se rastreia na população a parcela que se encontra já infectada e se trata antes mesmo de evoluir para um câncer, pois se trata de uma doença silenciosa, em sua maioria das vezes sem sintomas ou com sintomas sub clínicos, as vezes com aparecimento de algumas verrugas ou em poucos casos com pequenos sangramentos. Utilizando o sistema de Bethesda pode-se classificar as lesões em LSIL ou HSIL, para que posteriormente seja realizado uma colposcopia e até biopsia para confirmação do diagnóstico.

Muito já tem sido realizado para diminuir os índices dessa doença que ainda é um problema de saúde pública, mas ainda é vital que seja investido mais, na educação da população, principalmente adolescente que às vezes desconhece tal doença, criação de políticas de saúde com maior alcance da população, controle de qualidade nos exames cada vez mais precisos, boa remuneração dos profissionais e boas condições de trabalho.

Referências

1 – Candido MEF, Lombardi WBLS, Souza MAH, Adad SJ. Frequência da infecção pelo Papilomavírus humano em mulheres com ectopia cervical. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 1999 [citado 2017 Mar 03] ; 21(8): 447-449. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72031999000800004>.

- 2 - Rehme MFB, Carvalho NS, Ihlenfeld MFK, Chuery ACS. Condiloma Acuminado em Crianças e Adolescentes. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 1998 Ago [citado 2017 Mar 03]; 20(7):377-380. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72031998000700002>.
- 3 - Silva TT, Guimarães ML, Barbosa MIC, Pinheiro MFG, Maia AF. Identificação de tipos de Papilomavirus e de outros fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2006 May [cited 2017 Mar 03] ; 28(5): 285-291. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032006000500004>.
- 4- SEADE/SP. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Portal de Estatísticas do Estado de São Paulo. Vigora pela Lei Nº 1866, de 04 de Dezembro de 1978. <http://www.seade.gov.br/> Acessado em 31 de janeiro de 2017.
- 5- Diz MDPE, Medeiros RB. Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. Rev Med (São Paulo). 2009 jan.-mar.;88(1):7-15.
- 6- Costa Pinto VF, Barbosa VFC, Paiva SG. Aspectos epidemiológicos e citológicos de infecções pelo papiloma vírus humano (HPV) em adolescentes: Uma revisão. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.5, n.4, Pub.4, Outubro 2012.
- 7- Souza GCS, Silva ER, Macedo FLS, Soares, LRC, Rosal VMS, Rocha MGL. Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese. Rev Femina, Julho/Agosto 2015, vol 43, nº 4.
- 8- Almeida ACG, Sakama AT, Campos RG. A correlação do câncer de colo uterino com o papiloma vírus humano. Revista APS, v.9, n.2, p. 128-135, jul./dez. 2006.
- 9 - Brasil. Ministério da Saúde. Atlas de Citopatologia Ginecológica. Brasília, 2012
- 10 - Fonseca FV, Tomasich FDS, Jung JEL. Neoplasia Intraepitelial Cervical : da etiopatogenia ao desempenho da tecnologia no rastreamento e no seguimento. DST J bras Doença Sex Transm 2012 [citado 2017 Mar 03];24(1):53-61. Disponível em : <http://www.dst.uff.br/revista24-1-2012/13.Neoplasia%20intra-epitelial%20cervical%20da%20etiopatogenia-.pdf>
- 11- Leto MGP, et al. Infecção pelo Papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. An Bras Dermatol. 2011;86(2):306-17.
- 12-Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Cóló de Útero. Rio de Janeiro, 2011.
- 13-Brasil. Ministério da Saúde. Caderno de Referência 1: Citopatologia Ginecológica. Brasília, 2012
- 14- Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica. Controle dos cânceres de colo de útero e da mama, Brasília, 2013.
- 15- Almeida WA, Silva DR, Carvalho CRL. Análise da percepção de munícipes de São Vicente (SP) sobre transmissão, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção de HPV. UNISANTA BioScience – p. 164 - 177; Vol. 3 nº 3, (2014).
- 16- Brant HRC, Fernandes JD, Patriota RCR, Criado PR, Junior WB. Tratamento do papiloma vírus humano na infância com creme de imiquimode a 5%. An Bras Dermatol. 2010;85(4):549-53.

17- Teixeira LO, Amaral SC, Jardim FF, Hora VP, Gonçalves CV, Soares MA, Martinez AMB. Frequência do papiloma vírus humano na placenta, no colostro e no sangue do cordão umbilical. Rev Bras Ginecol Obstet. 2015; 37(5):203-7.

18- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Guia Prático Sobre o HPV. Guia de Perguntas e Respostas Para Profissionais de Saúde. Brasília, 2014.