

ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS DEVIDO AO CÂNCER DE COLO UTERINO ESCAMOSO DECORRENTE DE INFECÇÃO PELO VÍRUS HPV

Candice Carolina de Mesquita Costa¹
Cynthia Karina de Mesquita Costa¹
Hanna Letícia Nogueira Ramos¹
Maria Leonilia Albuquerque Machado
Amorim²
Juliana Machado Amorim²

RESUMO

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) tem sido descrita, pela Organização Mundial de Saúde, como um dos principais fatores de ocorrência do carcinoma de colo uterino. A integração do DNA do HPV desregula a expressão do E6 e E7, que interage com genes supressores tumorais, ativando mecanismos que permitem a indução da carcinogênese cervical, acarretando diversas alterações histológicas. Podem ser citados, portanto, vários estágios de carcinogênese cervical provocados pela ação do vírus HPV. São eles: lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau; de alto grau; displasia moderada; displasia acentuada e carcinoma invasor. Todas essas fases cursam com modificações na histologia do colo do útero, de menor a maior grau, sendo de extrema importância a detecção precoce delas, através da realização de exames preventivos, como o Papanicolau. Só assim, poderá ser feita a avaliação do estado da paciente, bem como a adoção de condutas terapêuticas específicas para o estágio em que a doença se encontra. O estudo trata-se de uma revisão de literatura, tendo sido consultadas bases de dados como: MeDLine, LILACS e SciELO.

Palavras-chave: Papilomavírus humano. Prevenção de doenças transmissíveis. Câncer do colo do útero.

INTRODUÇÃO

De forma geral, o câncer de colo de útero (CCU) é o segundo mais comum em mulheres, correspondendo a aproximadamente 15% dos cânceres femininos. Sua incidência aumenta consideravelmente em países em desenvolvimento, especialmente nos de baixa renda, onde ocupa a primeira posição na classificação de todos os cânceres femininos. Já em países desenvolvidos, ocupa apenas a sexta posição. As maiores taxas de incidência de câncer de colo uterino são encontradas na América Latina, Caribe, África e no sul e sudeste da Ásia. No Brasil, no ano de 1999¹ estimou-se a ocorrência de 28.000 casos, configurando na segunda neoplasia recorrente na mulher, superada em percentual pelos tumores de mama.

¹Discentes em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança – FAMENE - email de contato: can_cost@hotmail.com

²Docentes da Faculdade de Medicina Nova Esperança – FAMENE

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) tem sido descrita como um cofator relevante para a ocorrência do carcinoma do colo uterino, sendo reconhecido como principal causa, segundo a Organização Mundial de Saúde, em 1992. São vírus da família Papovaviridae, capazes de induzir lesões de pele ou mucosa, as quais mostram um crescimento limitado e habitualmente regridem espontaneamente. Existem mais de 200 subtipos diferentes de HPV. Entretanto, somente os de alto risco estão relacionados a neoplasias malignas. A integração do genoma de alguns tipos de HPV com o genoma da célula hospedeira é que leva à formação de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.

Essa neoplasia normalmente leva muitos anos para se desenvolver, em média 7 a 10 anos, sendo que a maioria dos casos apresenta-se em mulheres que nunca fizeram um exame preventivo ou o fizeram há cinco anos ou mais:

A história natural do carcinoma do colo uterino pode ser dividida em três fases: a primeira quando está presente a infecção pelo HPV, sem outras manifestações detectáveis; a segunda quando já estão presentes alterações morfológicas das células

epiteliais do colo, neoplasia intra-epitelial (NIC), chamada de lesão precursora; a terceira quando a lesão atravessa a membrana basal do epitélio, caracterizada por carcinoma invasivo³.

A detecção precoce das lesões precursoras da neoplasia cervical e sua erradicação é que permite o declínio dos índices de carcinoma invasivo. Técnicas como a colposcopia e a histologia somaram-se à citologia melhorando sua sensibilidade e especificidade tornando-se, os três métodos, em conjunto o “padrão ouro” de rastreamento do câncer cervical nos países desenvolvidos⁴.

Este estudo tem como objetivo mostrar as principais modificações histológicas que ocorrem no câncer de colo do útero, devido ao HPV, durante os vários estágios dessa neoplasia.

MATERIAIS E MÉTODOS

O respectivo estudo refere-se a uma revisão de literatura, feita entre julho a outubro do ano de 2012, tendo como fontes para consultas, as seguintes bases de dados: National Library of Medicine (MeDLine), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library

Online (SciELO).

Ainda foram utilizadas terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde, publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, autorizando o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol.

Como foi baseado em uma revisão de literatura, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Pesquisa, nem ao Comitê de Ética e Experimentação Animal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O reconhecimento que o vírus HPV é o principal fator etiológico da neoplasia do colo de útero iniciou na década de 70, mas, as primeiras observações que associavam as lesões verrugosas cutâneas ou mucosas com um agente infeccioso tiveram início na década de 20.

Genomas do HPV são encontrados no núcleo das células infectadas do colo uterino normal, onde partículas virais infectantes podem ser isoladas. Em algumas lesões de baixo grau e, na maioria das lesões de alto grau e do câncer cervical, genomas do HPV são encontrados integrados aos

cromossomos, sendo essa integração o ponto central da transformação celular oncogênica. A integração do DNA do HPV desregula a expressão do E6 e E7, que interage com genes supressores tumorais p53 e proteínas RB, respectivamente. Este processo prejudica a função do gene onco-supressor, com reparação do DNA, diminuição apoptose, e eventual morte celular. As mutações cromossômicas causam modificações funcionais como perda de heterozigose e pro-oncogene e ativação de mecanismos que permitem a indução da carcinogênese cervical.

Portanto, podemos citar vários estágios de carcinogênese cervical provocadas pela ação do vírus HPV, incluindo diversas alterações histológicas.

Lesões Intra-Epiteliais Escamosas de Baixo Grau (Displasia Leve - NIC I)

Estão incluídas aqui às alterações celulares observadas nos condilomas viróticos e nas neoplasia intra-epiteliais cervicais grau 1 e são assim chamadas pelo seu baixo potencial de evolução para lesões mais graves ou mesmo para o câncer do colo uterino. A possibilidade de regressão espontânea é uma realidade que oscila entre 30 a 70% dos casos.

São lesões que são associadas a vírus de baixa oncogenicidade e assim podem ser apenas acompanhadas ou imediatamente coaguladas.

Caracteriza-se por atipia nuclear em células escamosas maduras do tipo intermediário e superficial. Estas atipias são discretas (há variação de tamanho, forma, contorno e espaçamento entre os núcleos). A basal está hiperplasiada (com exceção em alguns casos de infecção por HPV), com atipias e superposição nucleares envolvendo o terço interno do epitélio. As figuras de mitose não são comuns e a presença de formas mitóticas atípicas sugerem a possibilidade de infecção por subtipos oncogênicos de HPV. A coilocitose, quando observada, indica a fase de replicação virótica onde há síntese de proteínas virais relacionadas ao capsídeo (L1 e L2), enquanto que a replicação do conteúdo genético viral ocorre na camada basal. Em suma a presença de coilocitos indica infecção ativa pelo papilomavírus humano.

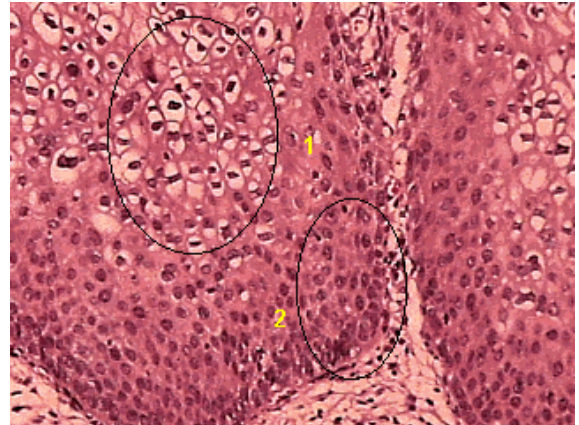


Figura 1 - HE 10 x - Fragmento de colo uterino mostrando Neoplasia intra-epitelial cervical grau 1 (NIC1 - LSIL). Hiperplasia basal atípica envolvendo apenas o terço interno do epitélio (2) classifica como NIC 1. A coilocitose indica infecção ativa por HPV (1). Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/lamgin1.html>>

Lesões Intra-epiteliais Escamosas de Alto Grau

Estão incluídas aqui as alterações celulares observadas nas neoplasias intra-epiteliais cervicais grau II (NIC II) e grau III (NIC III).

São chamadas de "alto grau" por se tratarem de verdadeiros precursores de câncer cérvico-uterino e que se não tratadas evoluirão com alto percentual de probabilidade para o câncer. Geralmente estão associadas a alterações colposcópicas de grau acentuado (grau 2) tais como epitélio aceto-branco espesso e irregular próximo a JEC ou nela adentrando, mosaico de campos irregulares, pontilhado grosseiro com distribuição irregular dos capilares, orifícios

glandulares cornificados e vasos atípicos, sendo este último mais comum nas neoplasias invasoras.

Displasia Moderada ou NIC II

Na NIC II, o epitélio apresenta alteração mais grave de diferenciação e de polaridade que a observada na NIC I. À medida que o grau de lesão genômica celular avança, o epitélio vai perdendo a capacidade em se diferenciar nos seus três estratos funcionais. Assim até os dois terços internos do epitélio estão constituídos por células basais atípicas, sobrepostas, com figuras atípicas de mitose.

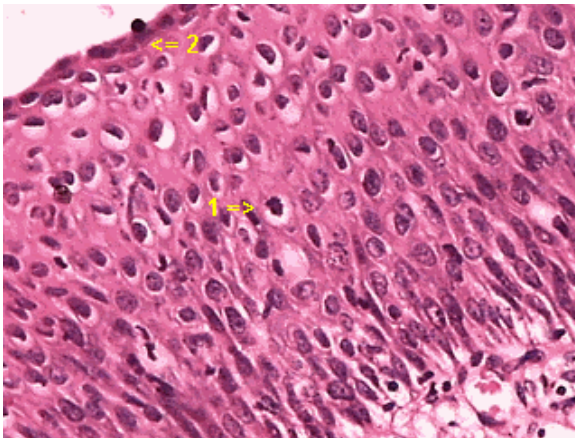


Figura 2 - HE 10 x – Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 – Há hiperplasia basal atípica com mitose atípica (1) envolvendo os dois terços internos do epitélio. Discreta paraceratose (1). Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/lamgin1.html>>

Displasia Acentuada ou NIC III (Carcinoma "in situ")

Na NIC III a atipia atinge o terço

externo, o epitélio apresenta-se com pequeno potencial de diferenciação, pois toda a sua espessura está constituída por células basais e mitoses. A alteração do epitélio é extremamente significativa e pode ser percebida à medida que se inverte sua posição e não se identifica diferença morfológica. Ou seja, se sabe onde é a base ou a sua superfície. Há um tipo especial de carcinoma "in situ" (descrito por Erich Burghardt) que foge a esta classificação: carcinoma "in situ" bem diferenciado ou queratinizante. Nesse há uma diferenciação superficial marcante, produzindo camada granulosa e densa capa de queratina.

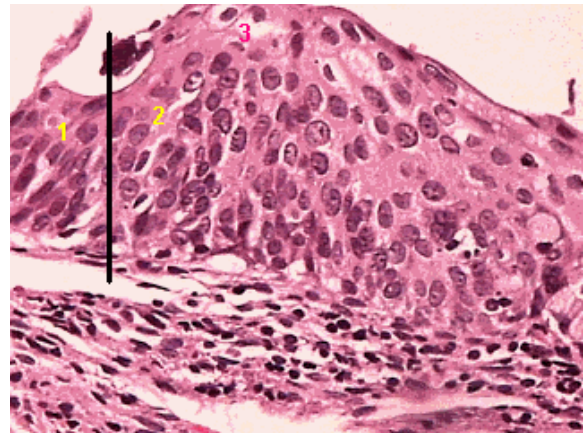


Figura 3 - HE 10 x – Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 e 3 – Do lado esquerdo (1) da foto há atipia e despolaridade envolvendo praticamente toda a espessura do epitélio, enquanto que na porção direita (2) estas atipias envolvem no máximo os dois terços internos do epitélio e coexiste coilocitose (3). Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/lamgin1.html>>

Carcinoma Invasor

Histologicamente, o padrão do epitélio superficial é o de um carcinoma "in situ" com preenchimento glandular que, em sua base, apresenta brotos epiteliais que rompem a membrana basal e infiltram o estroma. O local da invasão é caracterizado por elementos celulares com um padrão de diferenciação melhor que o da lesão que o originou, estando envolto por halo inflamatório constituído por linfócitos e plasmócitos.

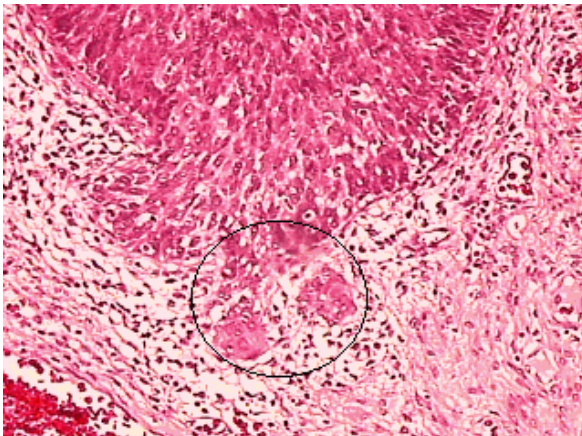


Figura 4 - HE 10 x – Carcinoma de células escamosas invasor. No círculo há dois pequenos agrupamentos de células neoplásicas rompendo a membrana basal e infiltrando o estroma. Há um halo inflamatório em torno. Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/lamgin1.html>>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ficou evidenciado que o câncer de colo de útero, mesmo sendo o segundo mais comum em mulheres, pode hoje ser perfeitamente abordado e tratado. Isso se deve muito pela

descoberta do principal fator de risco para essa neoplasia que é a infecção primária pelo vírus do HPV (papilomavírus humano). Portanto, muitos estudos foram centrados nesse fato e hoje já existe uma vacina para os tipos de HPV causadores de câncer de colo uterino, embora a vacina ainda não seja fornecida pelo Sistema Único de Saúde. Hoje, já é comprovado que essa neoplasia leva muito tempo para se desenvolver, em média de 7 a 10 anos, por isso é muito importante que mulheres em zona de risco façam exames preventivos regularmente, como o papanicolau, obtendo, dessa forma, um diagnóstico precoce. Com a introdução da citologia oncológica cérvico-vaginal, houve uma importante redução da morbimortalidade por câncer cervical. Porém, essa doença continua sendo um sério problema de saúde, principalmente nos países em desenvolvimento como o Brasil, devido às várias falhas nos programas de prevenção, nos quais apenas uma pequena parte da população é adequadamente triada. Esse estudo visou as principais modificações histológicas ocorridas no colo do útero, devido a presença do HPV, evidenciando a importância do diagnóstico histopatológico, sendo muito importante que os municípios

implementem programas permanentes e definam estratégias para o aumento da cobertura desses exames, e dessa forma diminuir a incidência dessa neoplasia.

CITOHISTOLOGICAL CHANGES DUE TO CERVICAL CANCER SQUAMOUS, ARISING OUT OF INFECTION BY HPV VIRUSES

ABSTRACT

Infection with human papillomavirus (HPV) has been described by the World Health Organization as a major factor in the occurrence of cervical cancer. The integration of HPV DNA deregulates the expression of E6 and E7, which interact with tumor suppressor genes, activating mechanisms for induction of cervical carcinogenesis, resulting in several histological changes. They can be cited thus various stages of cervical carcinogenesis caused by the action of the HPV virus, which are: squamous intraepithelial lesions of low grade, high grade, moderate dysplasia, severe dysplasia and carcinoma. All these phases evolve with changes in the histology of the cervix, lower or higher degree, it is extremely important for early detection of them by performing preventive screenings, such as Pap smears. Only then, can be done to assess the state of the patient, as well as the adoption of specific therapeutic approaches for the stage in which it is located. The study this is a literature review, having been consulted databases such as MEDLINE, LILACS and SciELO.

Keywords: Human Papillomavirus; Prevention of Transmitted Diseases; Cancer of the Uterus Cervix.

REFERÊNCIAS

1. Fonseca AJ, Ferreira LP, Dalla-Benetta AC, Roldan CN, Ferreira MLS. Epidemiologia e impacto econômico do câncer de colo de útero no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS. Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]. 2010 [acesso em 2012 out 10];32(8):386-392. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n8/a05v32n8.pdf>
2. Colatino PL. HPV 16 E 18 E O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DO COLO UTERINO. Recife. Monografia [Especialista em Citologia Clínica] - Universidade Paulista e Centro de Consultoria Educacional; 2010.
3. Netto, AR; Ribalta, JCL; Focchi J; Baracat EC. Alternativas para o rastreamento do câncer do colo uterino. Rev. Femina. 2002 nov.-dez;30(10):693-698.
4. Ferreira LP. Epidemiologia e impacto econômico do câncer de colo de útero no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS. Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]. 2010 [acesso em 2012 out 10];32(8):386-392. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n8/a05v32n8.pdf>
5. Almeida ACG, Sakama AT, Campos RG. A correlação do câncer do colo uterino com o papiloma vírus humano. Revista APS [Internet]. 2006 [acesso em 2012 out 10];9(2):128-135. Disponível em: <http://www.ufjf.br/nates/files/2009/12/correlacao.pdf>
6. Vasconcelos CTM, Anjos SJSB, Franco ES, Almeida PC, Pinheiro AKB. Fatores de risco para câncer de colo de útero segundo resultados de IVA,

citologia e cervicografia. Rev Esc Enferm USP [Internet]. 2010 [acesso em 2012 out 12];44(4):912-920. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v44n4/08.pdf>

7. Contran RS, Kumar V, Collins TR. Bases patológicas das doenças- Patologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2005.

8. Nakagawa JTT, Shirmer J, Barbieri M. Vírus HPV e Câncer de colo de útero. Rev Bras Enferm [Internet]. 2010 [acesso em 2012 out 25].63(2):307-311. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v63n2/21.pdf>

9. Cruz FJ, Alves MP. Carcinoma de células escamosas microinvasivo do colo uterino. Qual a melhor conduta?. FEMINA [Internet]. 2009 [acesso em 2012 out 25].37(9):495-497. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/arquivos/femina/Femina2009/setembro/Femina-v37n9p493-7.pdf>