

**CENTRO UNIVERSITARIO UNILEÃO
PÓS GRADUAÇÃO EM CITOLOGIA CLÍNICA**

**DELES CRISTINA SOARES VIEIRA
NATALLE DA CONCEIÇÃO RAMOS**

**O PAPILOMAVIRUS HUMANO E AS LESÕES CERVICAIS, UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

**JUAZEIRO DO NORTE
2021**

**DELES CRISTINA SOARES VIEIRA
NATALLE DA CONCEIÇÃO RAMOS**

**PAPILOMAVIRUS HUMANO E AS LESÕES CERVICAIS: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-Graduação em Citologia Clínica pelo Centro Universitário UNILEÃO, para obtenção do título de especialista em Citologia Clínica.

Orientador:Fabrina de Moura Alves
Correia

JUAZEIRO DO NORTE,2021

O PAPILOMAVÍRUS HUMANO E AS LESÕES CERVICAIS, UMA REVISÃO DA LITERATURA

DELES CRISTINA SOARES VIEIRA

NATALLE DA CONCEIÇÃO RAMOS

RESUMO

Esse trabalho tem o objetivo de evidenciar a possibilidade de prevenção do câncer cervical, que embora seja uma patologia de desenvolvimento lento e gradual, tem uma alta incidência de casos no Brasil, e apresentar a importância do diagnóstico precoce, visando a redução dos índices de mortalidade ocasionado pelo mesmo. Para tanto, foi realizado uma revisão da literatura por meio de pesquisas de artigos científicos em plataformas online, como Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Google Acadêmico, e como também alguns livros. A infecção pelo HPV está entre os principais fatores para o desenvolvimento do câncer cervical, no entanto, não é o fator suficiente para que ocorra a lesão neoplásica. Os mesmos são vírus pertencentes a família *Papillomaviridae*, que apresentam uma dupla fita circular de DNA e se replicam no núcleo de células epiteliais escamosas, são conhecidos mais de 200 tipos de HPV e são divididos pelo risco ontogênicos que apresentam como de alto e baixo risco, infectam humanos e podem ser assintomáticos, ou apresentarem lesões benignas, pré-malignas e malignas. Embora seja uma patologia bem frequente é concluído que, é possível sim evitar o desenvolvimento da maioria das neoplasias do colo uterino por meios de profilaxias simples e eficazes como a vacinação dos jovens ainda antes do início da vida sexual, e esse meio é fornecido de forma gratuita pelo SUS, e ainda também pode ser prevenido através dos exames de rastreio como o citopatológico, visto que, a maioria dessas neoplasias tem um desenvolvimento tardio, e quando detectado de forma precoce existe tratamento eficaz. Portanto, a disseminação desses conhecimentos é imprescindível e pode salvar vidas.

Palavra Chave: HPV, INCA, SUS

HUMAN PAPILIMAVIRUS AND CERVICAL LESIONS, A LITERATURE

REVIEW

ABSTRACT

This work aims to highlight the possibility of preventing cervical cancer, which although it is a slow and gradual development pathology, has a high incidence of cases in Brazil, and to present the importance of early diagnosis, aiming at reducing mortality rates caused by it. Therefore, a literature review was carried out through research of scientific articles in online platforms, such as the Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and Academic Google, as well as some books. HPV infection is among the main factors for the development of cervical cancer; however, it is not a sufficient factor for neoplastic lesion to occur. They are viruses belonging to the Papilomaviridae family, which have a circular double strand of DNA and replicate in the nucleus of squamous epithelial cells, more than 200 types of HPV are known and are divided by ontogenic risk that present as high and low risk, infect humans and may be asymptomatic, or present with benign, pre-malignant and malignant lesions. Although it is a very common pathology, it is concluded that it is possible to prevent the development of most cervical neoplasms by means of simple and effective prophylaxis such as vaccination of young people even before the beginning of sexual life, and this means is provided in a way free by SUS, and can also be prevented through screening tests such as cytopathological, since most of these neoplasms have a late development, and when detected early there is effective treatment. Therefore, the dissemination of this knowledge is essential and can save lives.

Keywords: **HPV, INCA, SUS.**

LISTA DE SIGLAS

| | |
|--------|--|
| AGC | Células glandulares atípicas |
| AGUS | Atipias de células glandulares de significado indeterminado |
| AIS | Adenocarcinoma endocervical in situ |
| ANVISA | Agencia Nacional de Vigilância Sanitária |
| ASC | Atipia de células escamosas |
| ASC-H | Células escamosas atípicas não excluindo lesão escamosa de alto grau |
| ASC-US | Células escamosas atípicas de significado indeterminado |
| HPV | Papiloma vírus humano |
| HSIL | Lesões escamosas intraepiteliais de alto grau |
| INCA | Instituto Nacional de Câncer |
| ISI | Infecções sexualmente transmitidas |
| JEC | Junção escamocolunar |
| LIE | Lesões intraepiteliais escamosas |
| LSIL | Lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau |
| NIC | Neoplasia intraepitelial cervical |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PIN | Neoplasia intraepitelial peniana |
| VLP | Vírus como-partícula |

1- INTRODUÇÃO

De acordo com o INCA, em 2020, o câncer de colo do útero ou câncer cervical, foi o terceiro mais prevalente entre as mulheres, o mesmo está associado a uma infecção persistente por subtipos de HPV considerados de alto risco ontogênicos, dentre os quais, os subtipos 16 e o 18 são apontados como responsáveis por 70% dos casos. As variações por causas fisiológicas ou provocadas durante a vida sexual podem provocar diversas alterações no Ph, bactérias, fungos. De acordo com as pesquisas tem se observado que a maioria das lesões de ASC-H e HSIL, tem surgido do aparecimento do PapilomaVirus Humano, podendo levar a manifestação de neoplasias cervicais. As neoplasias na maioria dos casos têm desenvolvimento tardio, sendo decorrente de um processo de replicação desorganizada e desregulada do epitélio de revestimento do colo uterino podendo levar ao comprometimento do estroma. No entanto, é possível prevenir o aparecimento dessa patologia, por meio da realização dos exames que fazem o rastreio da mesma, ou pelo menos detecta-la de forma precoce aumentando assim as chances de cura da doença (MATTOS e SANTOS, 2019)

A transmissão do HPV pode ocorrer por via sexual, contato direto com a mucosa ou tecido infectado, como também pela via materno fetal (MATTOS e SANTOS, 2019). Conforme Leto et al., o HPV pode ser assintomático, ou seja, o portador não apresentar sintomas clínicos, e ainda também pode ser sintomático apenas com manifestações benignas, tais como: lesões cutâneas (verrugas), lesões de mucosas (hiperplasia epitelial focal, condiloma acuminado e papilose bowenoide). No caso de manifestações malignas, além do câncer de colo do útero, existem ainda algumas lesões cutâneas malignas como Doença de Bowen, carcinoma espinocelular e basocelular, e lesões mucosas malignas como, câncer de vulva, câncer peniano, câncer anal e doença de Bowen da genitália.

No Brasil, o Ministério da Saúde indica o exame citopatológico como meio de prevenção, rastreio e também para o acompanhamento das pacientes com diagnóstico precoce (CARVALHO et al., 2019). O rastreio é aconselhado em mulheres de 25 a 64 anos, tendo em vista que, nessa faixa etária ocorre o maior número de lesões passíveis de receberem tratamentos efetivos evitando assim o surgimento do câncer. Foi estabelecido que a cada dois exames consecutivos com resultados negativos para displasias ou neoplasia é recomendado a repetição do exame a cada três anos (SIQUEIRA et al., 2014).

Dentre as alterações benignas podemos destacar a atrofia com inflamação, que retrata um processo fisiológico decorrente após a menopausa, onde a citologia apresenta um papel de identificar as alterações encontradas, como também a análise microbiológica dos microorganismos mais frequentemente encontrados (MATTOS e SANTOS, 2019).

Os laudos citopatológicos seguem uma terminologia baseada no Sistema Bethesda, as alterações celulares são descritas como ASC-US ou alterações escamosas atípicas de significado indeterminado, ASC-H ou alterações escamosas atípicas de significado indeterminado não sendo possível excluir uma lesão intraepitelial de alto grau, LSIL ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, a mesma representa uma manifestação citopatológica da infecção pelo HPV, e a HSIL ou lesão intraepitelial escamosa de alto grau, sendo a mesma considerada uma lesão precursora do câncer do colo do útero (DAMASCENA et al., 2017)

Esse trabalho visa evidenciar a possibilidade de prevenção do câncer cervical, que embora seja uma patologia de desenvolvimento lento e gradual, tem uma alta incidência no Brasil, e apresentar a importância do diagnóstico precoce, visando a redução dos índices de mortalidade.

2-METODOLOGIA

Este trabalho é do tipo revisão de literatura e para isto realizou-se pesquisa de artigos científicos em plataformas online, como: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Google Acadêmico. Além disso, foram consultadas dissertações publicadas com os principais conceitos e termos relacionados à pesquisa, bem como livros da área. Para seleção dos artigos foram utilizados os seguintes critérios inclusão: publicações realizadas nos últimos 10 anos, restringindo-se aqueles que abordavam estudos sobre o HPV e sua relação com as atipias, lesões e neoplasias cervicais, nos idiomas inglês e português.

Foram analisados mais de 50 artigos, observando seus objetivos e realizando a leitura dos seus respectivos resumos, dos quais, após leitura criteriosa foram selecionados 23 para comporem esse trabalho. Foi usado os seguintes descritores: Papiloma vírus Humano, Hsil, Exame Papanicolau, Câncer de colo do útero, vacina contra o HPV.

3-DESENVOLVIMENTO

3-PAPILOMAVÍRUS HUMANO E AS LESÕES CERVICAIS

Estudos comprovam a presença do Papilomavírus humanos na grande maioria das lesões cervicais, que vão desde alterações benignas como as verrugas, algumas atípicas, como também a sua atuação é frequente nas lesões de alto grau, pré malignas e nas neoplasias malignas (MATTOS e SANTOS, 2019).

3.1 PAPILOMAVIRUS HUMANO SUA ESTRUTURA E CLASSIFICAÇÃO

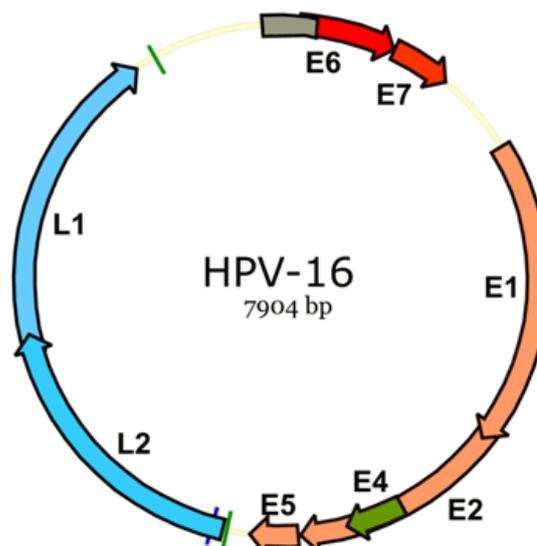
São vírus pertencentes a família Papillomaviridae, possuem um genoma formado por DNA circular dupla fita, com aproximadamente 7.500 a 8.000 pares de bases, a sua replicação ocorre no núcleo de células epiteliais escamosas. Embora seja um tipo de vírus não envelopado, são estáveis e capazes de permanecer fora das células por um longo período de tempo e manter suas propriedades infecciosas

São conhecidos 216 tipos de HPV, dos quais aproximadamente 40 afetam o trato anogenital e são divididos em subgrupos, de acordo com o risco oncogênico. Exemplos de tipos virais de HPV e sua associação com a carcinogênese; são assim classificados como sendo de Alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73 e 82, os mesmos são apontados como responsáveis pelas lesões epiteliais de alto grau e pelos cânceres invasivos. E os de Baixo risco: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 e 81, os mesmos são responsáveis por causar doenças de natureza benigna como os condilomas (verrugas) e lesões intraepiteliais de baixo grau. Sendo os tipos 6 e 11 os mais frequentes encontrados causando verrugas genitais (NETO et al., 2020).

Figura 1: Representação do genoma do HPV

GENOMA DO HPV

DNA circular
dupla fita



Fonte: www.biomedicinapadrao.com.br

Estudos apontam uma alta abrangência do HPV de alto risco na população, sendo o de maior incidência o tipo 16 nas infecções do trato genital. (NAKAGAWA). Embora aproximadamente 90% dos cânceres cervicais estejam relacionados com cinco tipos de HPV, sendo eles: 16, 18, 31, 45 e 33, os tipos 16 e 18 são apontados como responsáveis por cerca de 70% de todos os casos de cânceres. Os carcinomas escamosos estão relacionados principalmente ao HPV 16, cerca de 50% dos casos, e os adenocarcinomas estão associados aos tipos 16 e 18 (NETO et al., 2020).

3.1.2 Aspectos Epidemiológicos, Incidência e Prevalência

A prevalência de circulação no Brasil são quatro subtipos, dois considerados de baixo risco, que são o HPV 6 e o 11, e dois de alto risco, a saber o HPV 16 e o 18. Os mesmos atingem tanto a população feminina quanto a masculina. A alta ocorrência de câncer cervical no Brasil, com estimativa de 17 casos por 100.000 mulheres, torna o país um dos países com maior número de casos de HPV. A incidência e mortalidade podem ser reduzidas através de programas de rastreamento efetivos, uma vez que esse tipo de câncer é passível de prevenção e cura, sobretudo quando as lesões são diagnosticadas prematuramente (TRINDADE et al., 2016).

Pesquisas apontam que as lesões que apresentam regressão espontânea, cerca de 68,4% dos casos estão relacionadas com o HPV 6 e 11, que estão dentro do grupo de baixo risco oncogênico, todavia nas lesões que progridem são encontrados

principalmente os tipos 16 e o 18 fortalecendo a sua classificação como sendo de alto risco oncogênico (FREDRICH, 2019).

3.1.3 Transmissão

A transmissão do HPV acontece pelo contato direto com a mucosa ou tecido cutâneo infectado, a forma mais importante é a via sexual, que pode ser manual genital, genital-genital e oral genital, ou seja, a infecção pode ocorrer até mesmo na ausência de penetração vaginal ou anal. Existe também a possibilidade da transmissão vertical, que pode ocorrer no momento do parto. Não há comprovação de transmissão por meios de objetos, tais como, vaso sanitário, piscina ou compartilhamento de toalhas e roupas íntimas (INCA 2021).

Pesquisas apontam que cerca de 60 a 80% das mulheres que tem vida sexual ativa estejam propícias ao acometimento pelo HPV. A maioria dessas infecções podem ocorrer de forma transitória, quando o sistema imunológico consegue debelar de forma eficaz, a infecção espontaneamente (MACHADO et al., 2014).

Vale salientar que, para que ocorra o aparecimento de uma lesão pré-maligna ou maligna, é necessário que a infecção pelo HPV seja persistente por um determinado período de tempo. No entanto, a evolução para um câncer ocorre na presença dos vírus considerados de alto risco ontogênico, sendo assim os carcinomas e adenocarcinomas cervicais são decorrentes de lesões pré-malignas que estejam acometendo a paciente por muito tempo ou até mesmo décadas (RODRIGUES et al., 2015).

Na maioria dos casos o vírus se comporta de forma assintomática nos homens, sendo por isso considerados os principais vetores do mesmo. Por apresentarem essa forma de infecção silenciosa é difícil citar a real incidência de infecção do HPV nos homens. Os genótipos 16 e o 18 são conhecidos como os maiores agentes causadores do câncer de pênis (ARAÚJO,2014).

3.1.4 Importância do HPV nos Homens

É difícil estimar a verdadeira incidência e prevalência da infecção pelo HPV nos homens, uma vez que, a grande maioria deles não apresentam sintomas. Existem estudos com objetivos de averiguar se eles são os responsáveis pela continua reinfecção nas parceiras sexuais. Ele também e considerado como reservatório e perpetuador da infecção em suas parceiras. Essas mulheres que apresentam infecções contínuas por

tipos virais de alto risco são consideradas o efetivo grupo de risco para o desenvolvimento de lesões malignas.

O HPV de alto risco pode apresentar no homem alguns tipos de câncer como, o câncer de pênis, no ânus e na orofaringe, podendo também ocasionar outras lesões como as lesões acetobranças, o condiloma plano, geralmente encontrado na mucosa do pênis, a persistência da infecção pelo HPV nessas lesões pode levar ao desenvolvimento da neoplasia intraepitelial peniana (PIN) de alto grau. Aproximadamente 50% dos tumores de pênis estão relacionados aos HPV 16 e 18 (NETO et al., 2020).

3.1.6 Profilaxia

Como indicado para todas as ISTs, é recomendado o uso de métodos de barreiras, resguardar-se de múltiplos parceiros, evitar parceiros promíscuos, sexo casual, realizar exames clínicos sempre que necessários, e a utilização da vacina preventiva para o HPV (PINOTTI et al., 2005).

Vale salientar que a vacinação é considerada uma prevenção primária, visto que, evita o desenvolvimento das lesões por meio da estimulação de anticorpos contra o HPV, uma vez que a infecção pelo mesmo é considerada uma condição necessária para o surgimento do câncer do colo uterino, estando presente em 99% dos casos (NADAL e MANZIONE, 2010).

Em março de 2014, foi introduzida no Calendário Nacional de Vacinação a vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano dos tipos 6,11,16 e 18 com o intuito de reforçar as atuais ações de prevenção do câncer do colo do útero, há a previsão a implantação da vacina nonavalente que agregará outros cinco sorotipos (MANGANELLI et al., 2018).

3.2 LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS E GLANDULARES

3.2.1 Considerações Gerais

Em 1943, o Dr George Nicolas Papanicolaou, classificou e subdividiu as avaliações citológicas em classes: I, II, III, IV e V. com o passar do tempo foi verificado que essa classificação era inespecífica para as alterações inflamatórias e para as lesões não invasivas, sendo assim, ela caiu em desuso. Outros estudiosos foram aperfeiçoando essas classificações no intuito de obterem uma nomenclatura que atendesse as

necessidades e padronizassem as nomenclaturas dessas alterações. E assim podemos citar as classificações feitas pelo Dr James W. Reagan, responsável pelo termo “displasia” que classificavam as lesões não invasivas; “carcinoma in situ” , que foi aprovado pela OMS (Organização Mundial da Saúde), porém, devido à subjetividade e a difícil reprodutibilidade, essa nomenclatura também caiu em desuso, e passou a ser substituída pela do Dr. Richard, proposta em 1967, que trazia a denominação de NIC (neoplasia intraepitelial cervical), com o objetivo de classificar as atipias de acordo com o seu potencial invasivo (NETO et al., 2020).

Quadro 1- Classificação das alterações criada por Dr. Papanicolau, em 1943

| | Descrição |
|-------------------|--|
| Classe I | Ausência de células atípicas ou anormais |
| Classe II | Citologia atípica sem evidência de malignidade |
| Classe III | Citologia sugerindo, sem certeza, malignidade |
| Classe IV | Citologia muito suspeita de malignidade |
| Classe V | Citologia concluindo pela malignidade |

Fonte: Neto et al,2020

Todavia, em 1988, em Bethesda, Maryland, EUA, ocorreu um encontro científico, proporcionado pelo Instituto Nacional do Câncer, evento esse, que ficou conhecido como Sistema de Classificação Cervicovaginal Bethesda, que propôs um sistema de guia para as interpretações dos esfregaços cervicosvaginais. Em 2001, esse sistema recebeu algumas alterações, as quais foram aprovadas pelo congresso americano, as mesmas tinham o intuito de unificar a linguagem mundial e associar o diagnóstico citologia/histopatologia, onde foi adotada a terminologia LSIL para as Lesões Intraepiteliais de baixo grau, correspondendo a NIC I, e HSIL para as lesões intraepiteliais de alto grau que corresponde ao NIC II e III, essa classificação tem por base os aspectos morfológicos aliados ao HPV.

As correspondências das classificações de Reagan, Richard e Bethesda estão apresentadas a seguir (NETO et al., 2020).

Quadro 2- Equivalências entre as Classificações de Reagan, Richart e o Sistema Bethesda

| Classificação de Reagan (displasias)-1953 | Classificação Richart-1967 | de Sistema primeiro encontro, em 1988 | Bethesda- |
|--|-----------------------------------|--|------------------|
| Displasia leve | NIC I | LSIL | |
| Displasia moderada | NIC II | HSIL | |
| Displasia grave | NIC III | Carcinoma in situ | |
| Carcinoma in situ | | | |

Fonte: Neto et al,2020

3.2.2 Incidência, Prevalência e Fatores de Risco para o Desenvolvimento do Câncer Cervical

É visto raramente em mulheres de até 30 anos, pelo fato de se desenvolver lentamente, contudo, a sua incidência aumenta gradativamente e culmina na faixa etária de 45 a 50 anos. Em mulheres mais jovens dos 20 aos 29 anos, é comumente encontrado as verrugas genitais e lesões mais leves, sobretudo, nas mulheres de 30 a 39 anos, são encontradas com mais frequências as lesões de alto grau (FREDRICH e RENNER, 2019).

3.2.3 Prevenção

Ao descobrir a associação do HPV ao desenvolvimento dos cânceres cervicais, a ciência obteve um grande avanço no diagnóstico e prevenção dos mesmos, a elaboração de vacinas com baixa dose de antígenos e alto poder imunogênico, é um método de boa eficácia para aqueles que a usarem antes do início da vida sexual. No entanto, aqueles que já não podem mais fazer o uso da mesma, a prevenção deve ser feita através do exame de rastreio mais conhecido como Papanicolaou (NACAGAWA e SCHIRMER, 2010).

E ofertado de forma gratuita pelo SUS dois tipos de vacinas, a bivalente e a quadrivalente, ambas são compostas de partículas semelhantes ao vírus (VLP), são administradas por via intramuscular. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autorizou a vacina quadrivalente para meninas e mulheres dos 9 aos 26 anos, e a bivalentes para a faixa etária de 9 a 25 anos (PANISSET et al., 2009).

O exame citológico de Papanicolaou fundamenta-se na coleta de material citológico do colo do útero, uma amostra da ectocérvice e outra da endocérvice. O princípio do teste se baseia na análise comparativa da morfologia de um esfregaço normal em comparação as alterações encontradas em esfregaços patológicos ou com algumas alterações (KOSS, GOMPEL,1997).

No entanto, como bem relata Gasparin et al., para que se tenha excelentes resultados no exame citológico, um ponto fundamental de análise é a Junção escamocolunar (JEC) ou zona de transformação, visto que, é nessa região onde se localizam mais de 90% das lesões intraepiteliais, e para evitar o comprometimento da análise dos esfregaços cervicais, é imprescindível um constante monitoramento e qualificação profissional dos responsáveis pela coleta do material citopatológico.

3.2.4 Métodos Diagnósticos

O surgimento do câncer do colo do útero pode ser evitado quando diagnosticado e tratado previamente. Dispomos hoje de vários métodos eficazes para o rastreamento e diagnóstico, podemos citar o exame clínico, a citologia oncótica, a colposcopia, a histologia e a biologia molecular (NETO, 2012).

Vale salientar, que universalmente a citologia oncótica, mais conhecida como papanicolaou, é o exame de escolha para o rastreamento do câncer do colo uterino, devendo, portanto, o mesmo ser realizado periodicamente por todas as mulheres com vida sexual ativa, e as demais de acordo com a idade (NETO, 2012). Nos dias atuais é aconselhado que o exame citológico seja realizado após três anos do início da atividade sexual, e para aquelas que não tem vida sexual ativa, é prudente que não exceda os 21 anos, o mesmo deve ser repetido a cada ano, por 2 anos, sendo os resultados negativos, só será necessário repetir após 3 anos (NETO, 2012).

3.2.4 Lesões Escamosas Atípicas

Na presença de discretas alterações citomorfológicas, sem que seja possível apresentar um agente causal, e essas alterações são maiores do que as apresentadas na inflamação, porém, são insuficientes para qualificar um lesão epitelial, é recomendado citar como lesão escamosa indeterminada, e de acordo com o Sistema Bethesda, as designações corretas são: ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) e ASC-H (células escamosas atípicas – não sendo possível excluir uma

lesão intraepitelial escamosa de alto grau), quando essas lesões são avançadas (NETO et al., 2020).

3.2.4.1 Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado ASC-US

De acordo com o Sistema Bethesda, essas são alterações sugestivas de lesão intraepitelial escamosa, porém, quantitativamente ou qualitativamente são insatisfatórias para uma interpretação efetiva. Pesquisas indicam que esta especificação deve retratar até 5% dos laudos citológicos cervicais. O preceito para a citologia convencional é um ASC para cada quatro LIE, e na citologia em meio líquido é um ASC para três LIE. É importante ressaltar que as células anormais, decorrentes de processos inflamatórios, reativos ou reparativos, não podem ser incluídas nessa classificação. Em torno de 30% dessas alterações estão relacionadas a expressões primárias do HPV.

3.2.4.2 Células Escamosas Atípicas Não Excluindo Lesão Escamosa de Alto Grau ASC-H

São alterações indicativas de HSIL, no entanto, faltam critérios para uma classificação efetiva. Elas reproduzem cerca de 10% das interpretações de ASC. Após o ASC-H a paciente necessitaria ser encaminhada para uma colposcopia. Conforme o Sistema Bethesda, a maioria dos ASC-H representam as dificuldades no diagnóstico diferencial entre metaplasia imatura.

3.2.5 Lesões Intraepiteliais Escamosas (LIE)

As lesões são assim classificadas quando as células mutadas encontram-se restritas ao extrato epitelial, assim dizendo, não ultrapassaram a membrana basal para adentrar o estroma. O Sistema Bethesda descreve essas lesões como: LSIL, HSIL e HSIL com características suspeitas de Invasão.

3.2.5.1 Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau (LSIL)

Conforme indica o Sistema Bethesda, LSIL equivale a NIC-I na classificação das Neoplasias Intraepiteliais Cervicais. O sistema também consolidou que a presença de “coilócitos” é indicativo de LSIL. A LSIL é identificada quando a atipia aparece em células maduras, sejam elas superficiais ou intermediárias. Em virtude do aparecimento

de “coilócitos”, um halo perinuclear com bordas irregulares e núcleo atípico, já se conceitua LSIL.

É sabido que acima de 90% das lesões são oriundas do HPV, isto é, da sua infecção e persistência, seguida pelos cofatores, mais de 80% das mulheres com biopsia NIC-I exprimem o HPV de alto risco. Em torno de 9 a 16% das pacientes citologicamente diagnosticadas com LSIL são classificadas como NIC-II e III na histologia.

Vale salientar que, por volta de 57% dos casos de NIC-I retrocedem espontaneamente, e apenas 11% evoluem para NIC-II e III, e ainda cerca de 0,3% dos casos podem prosseguir para um carcinoma escamoso (NETO et al., 2020).

3.2.5.2 Lesões Intraepiteliais Escamosas de Alto Grau (HSIL)

As lesões HSIL compreende NIC II (displasia moderada) e NIC III (displasia grave e carcinoma in situ), o epitélio vai sendo danificado a partir da sua base, posto que, as células basais são infectadas pelo HPV e aos poucos comprometem todo o extrato. As alterações na HSIL são evoluções mais graves que a LSIL, todavia em células mais imaturas. Os tipos celulares vão desde células basais e parabasais, até intermediárias jovens, passando pela metaplasia. Em aproximadamente 97% dos casos de HSIL é encontrado os subtipos de HPV de alto risco (NETO et al., 2020).

3.2.5 Lesões Glandulares Não Invasiva

3.2.6.1 Atípias

O Sistema Bethesda nominou o conjunto de atípias das células glandulares de significado indeterminado como AGUS, mais tarde essa denominação foi mudada para AGC, células glandulares atípicas, elas devem ser qualificadas com relação ao seu lugar de origem, ou seja, endocervicais, endometriais e ainda indeterminadas (na impossibilidade de distinguir sua origem). Várias pesquisas apontam que AGC é um diagnóstico raro em citologia, ocorrendo entre 0,08 e 0,8% dos casos. O achado de atípias glandulares na citologia, pode representar na histologia, desde lesões benignas a lesões significativas como as pré-malignas e até mesmo lesões malignas. Um fator bem importante no significado dessas atípias está bem relacionado a idade da paciente, as lesões glandulares mais significativas geralmente são encontradas em mulheres mais velhas, principalmente acima dos 35 anos. É importante ressaltar que em pacientes mais

joventes é mais frequente as lesões intraepiteliais escamosas, e nas mais idosas as lesões glandulares endometriais (MINISTERIO DA SAUDE, 2012).

3.2.6.4 Adenocarcinoma Endocervical in situ (AIS)

É determinado pela presença de alterações cancerosas delimitadas as glândulas endocervicais e ao epitélio superficial. Essas glândulas podem exibir um formato distorcido, tal como projeções papilares. As mesmas se acham revestidas internamente por um epitélio simples ou estratificado, formado por células cubóides que possuem núcleos de tamanho aumentado e comumente hiper cromáticos com nucléolos protuberantes, essas células apresentam redução ou ausência de secreção de muco. Os principais tipos de HPV envolvidos são o 16 e o 18. Aproximadamente em 50% dos casos de adenocarcinoma endocervical in situ, é acompanhado também por lesões intraepiteliais escamosas ou até mesmo carcinomas epidermóides invasivos, levando a crer que exista uma relação casual entre essas duas formas de neoplasia cervical (KOSS, 2006).

3.2.7 Lesões Escamosas Invasivas

Das lesões escamosas malignas, o Carcinoma escamoso é citado como o tipo de neoplasia cervical mais frequentemente observado nos exames histológicos, correspondendo a mais de 80% dos casos (ZHOU et al., 2017)

O Sistema Bethesda convencionou não subdividir este tipo de lesão classificando apenas como “Carcinoma Escamoso”, porém, didaticamente ele é subdividido em pelo menos dois tipos principais:

3.2.7.1 Carcinoma de Células Escamosas Queratinizantes

É caracterizado pela invasão do estroma adjacente por romper a membrana basal, acometendo primordialmente a ectocérvice. O aspecto citomorfológico é semelhante ao observado no HSIL, porém, bem mais intensos, apresentando ou não diátese tumoral. Um achado muito importante é a presença de hiperqueratose ou paraqueratose, e a formação de “pérolas córneas” (NETO et al., 2020).

3.2.7.2 Carcinoma de Células Escamosas Não Queratinizantes

Esse tipo reproduz cerca de 70% dos tumores cervicais. Eles não exibem agregações em folha e “perola-córnea”. Surgem particularmente das áreas de

metaplasia, pode apresentar células isoladas e também agrupadas, os sincícios, os tamanhos das células podem variar entre os semelhantes aos encontrados na HSIL ou ainda menores, frequentemente apresente diátese tumoral com necrose e hemosiderina, na citologia convencional normalmente apresenta um esfregaço sujo (NETO et al., 2020).

3.2.8 Lesões Glandulares Invasivas

A citologia é uma metodologia de rastreamento primordialmente voltada à identificação das lesões do epitélio escamoso, essa metodologia apresenta limitações para a identificação das lesões glandulares. A detecção do adenocarcinoma está sujeita a presença de células esfoliadas dessa região na amostra coletada (NETO et al., 2020).

Segundo o Bethesda, essas lesões glandulares invasivas são classificadas como:

Adenocarcinoma Endocervical, os quais, representam em torno de 25% das neoplasias invasivas cervicais, ele é também associado ao uso de anticoncepcional oral e ao HPV 18. Na maior parte dos casos é assintomático. As características citomorfológicas são bem semelhantes as observadas no adenocarcinoma in situ, no entanto, a presença de sincícios, o alto grau de desorganização celular e o pleomorfismo, são alterações que ressaltam na invasão (NETO et al., 2020).

Adenocarcinoma Endometrial, esse tipo específico de lesão é mais incidente na pós-menopausa, a idade média dos diagnósticos é por volta dos 60 anos. Em algumas mulheres ele é assintomático, podendo ser encontrado ao acaso, mas, 90% das mulheres portadoras dessa neoplasia apresentam sangramento. A sensibilidade do Papanicolaou é considerada para essas lesões, entre 40 a 70%, a depender da técnica variável empregada na coleta, contudo, a biópsia do aspirado endometrial tem uma especificidade de até 99%, distintivamente do adenocarcinoma endocervical que está altamente associado ao HPV 18, os adenocarcinomas endometriais são considerados negativos (NETO et al., 2020). Os achados citológicos desse tipo de neoplasia são dependentes do seu tipo histológico e grau de diferenciação, ou seja, quanto menos diferenciado for, maior é o grau da lesão (MINISTERIO DA SAUDE, 2012).

4 CONCLUSÃO

A prevalência do papiloma vírus humano nas lesões cervicais é comprovada em cerca de 99% das lesões neoplásicas, sendo o mesmo considerado uma condição

necessária para o desenvolvimento das mesmas, no entanto, não é uma condição suficiente, visto que, para que ocorra o desenvolvimento de uma neoplasia outras condições precisam estar envolvidas. Embora seja um tipo de câncer bem prevalente entre as mulheres, ele é possível de ser rastreado por meios simples e eficazes, o desenvolvimento da maioria dos cânceres do colo uterino tem um desenvolvimento tardio e o diagnóstico precoce aumenta consideravelmente as chances de cura ou remissão.

O HPV também é responsável por lesões benignas e pré-malignas, sendo um vírus bastante prevalente na população de transmissão direta e que em grande parte da população acometida pelo mesmo não apresentam sintomatologia clínica. Estima-se que os homens sejam os maiores disseminadores dos mesmos, visto a maioria dos infectados são assintomáticos, porém é encontrado causando alguns tipos de patologias nos homens incluindo alguns tipos de neoplasias.

A forma de profilaxia primária para o surgimento das diversas patologias causadas pelo mesmo é a vacinação, que nos dias hodiernos faz parte do Calendário Nacional de Vacinação, totalmente gratuito oferecido pelo SUS.200

REFERENCIAS

ARAÚJO, Flávia Fabianny Barbosa. Utilização de vacinação contra o HPV. Recife: Faculdade Boa Viagem e Centro de Capacitação Educacional, 2014.

BRASIL. Instituto Nacional de Cancer Jose Alencar Gomes da Silva. Como os HPV são transmitidos? /INCA. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/perguntas-frequente>. Acesso em 25 de set.2021.

BRASIL. Ministerio da Saude. Caderno de Referencia 1: CitopatologiaGinecologica/ André Luiz de Sousa Barros, Daisy Nunes de Oliveira Lima, Michelle Dantas Azevedo, Micheline de Lucena Oliveira – Brasília: Ministerio da Saude; Rio de Janeiro: CEPESC,2012. 194p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_citopatologia_caderno_referencia_1.pdf.

CARVALHO, Karine Faria; COSTA, Liliane Marinho Ottoni; FRANÇA Rafaela Ferreira. A relação entre HPV e câncer do colo do útero: Um panorama a partir da produção bibliográfica da área. **Revista Saúde em Foco**.2019;(11):264-278.

DAMASCENA, Andressa Moura; LUZ, Laércio Lima; MATTOS, Inês Echenique. Rastreamento do câncer do colo do útero em Teresina, Piauí: estudo avaliativo dos dados do Sistema de Informação do Cancer do colo uterino, 2006-2013. **Epidemiol Serv Saude**. 2017; (26): 71-80.

FREDRICH, Edina. Knod.; RENNER, Jane Dagmar Pollo. Alterações citopatológicas em exames de Papanicolaou na cidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 55 (3): 246-257, 2019.

GASPARIN Vanessa Aparecida; PITILIN Erica Brito; BEDIN Rafaela; METELSKI Fernanda Karla; GEREMIA Daniela Savi; FILHO Claudia Claudino Silva. Fatores associados à representatividade da zona de transformação em exames citopatológicos do colo uterino. *CogitareEnferm.* 2016; 21 (2): 1-9.

KOSS, Leopoldo G.; GOMPEL, Claude. **Citologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas.** São Paulo, 2006.

KOSS, Leopoldo G.; GOMPEL, Claude. **Citologia ginecológica e suas bases anatomoclinicas.** Editora Malone, 1997.

LETO, Maria Graças Pereira; JUNIOR, Gildo Francisco Santos; PORRO, Adriana Maria; TOMIMORI, Jane. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *Anais Brasileiro de Dermatologia*, 201, pag 306-317

LONG Harry J.; LAACK Nadia. I.; GOSTOUT Bobbie S. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer. *MayoClin Proc.* 2007; 82 (12): 1566-74.

MANGANELLI, Luciene Aparecida Gonçalves; BORGES, Grasiely Faccin; FONSECA, Yago Soares; SANTOS, Lhoren Batista; RAMALHO, Matheus Ramos. Avaliação da cobertura vacinal contra o Papilomavírus Humano a partir da vacina quadrivalente recombinante nos municípios 9º Núcleo Regional de Saúde da Bahia. **Revista Mosaicum** 27, Jan/Jun. 2018 – ISSN 1980-4180.

MATTOS, Carolina Mallmann Wallauer; SANTOS, Bianca Boeira. Prevalência de lesões precursoras do câncer uterino em mulheres de uma cidade do litoral norte do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**; 53(1):74-79, 2021.

NADAL, Sidney Roberto; MANZIONE, Carmen Ruth. Vacinas contra o Papilomavírus Humano. O que é preciso saber? **Rev. Bras. Colo-proctol.** V.30, n. 2, 2010.

NAKAGAWA, Janete Tamani Tomiyoshi; SCHIRMER, Janine; BARBIERI, Marcia. Vírus HPV e câncer do colo do útero. Brasília: Revista Brasileira de Enfermagem, 2010.

NETO, Jacinto Costa Silva. *Citologia Clínica do trato Genital feminino.* 2 Ed., Rio de Janeiro-RJ; Thieme Revinter Publicações, 2020.

NETO, Jacinto Costa Silva. *Citologia Clínica do trato Genital feminino.* Livraria e Editora Revinter, Rio de Janeiro, 2012.

PANISSET, Karen Soto Perez; FONSECA, Vera Lúcia Mota. Patologia Cervical na gestante adolescente. *Adolescência & Saúde.*, v.6, n.4, 2009.

PINOTTI, José Aristodemo; FONSECA, Angela Maggio da; BAGNOLI, Vicente Renato. *Tratado de Ginecologia.* Livraria e Editora Revinter, v.3, p 626-628, 2005.

RODRIGUES, Aline Ferreira; Sousa, Junior Araujo. Papilomavirus humano: prevenção e diagnóstico. Santa Cruz do Sul: Revista de Epidemiologia e controle de Infecção, 2015.

SIQUEIRA, Graziela Santana; OLIVEIRA, Veronica Monalisa Freire; BARRETO, Soraya Maria Santiago Santos; MENEZES, Max Oliveira; SILVA, Dênison Pereira; MACHADO, Isadora Lisboa Dantas. Citologia como Prevenção do Câncer do Colo Uterino. **Ciências Biológicas e da Saúde**. 2014; (2). 37-46 p.

TRINDADE, Griselda B.; MANENTI, Sandra A.; SIMÕES, Priscyla W.; MADEIRA, Kristian. Avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero e sua periodicidade em um município de Santa Catarina. Criciúma: **Revista de Medicina**, 2016.

ZHOU, Juan; WU, San-Gang; SUN, Jia Yuan; LI, Feng Yan, LIN, Huan Xin; CHEN Qion Hua, He Zhen Yu, Comparison of clinical outcomes of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenocarcinoma of the uterine cervix after definitive radiotherapy: a population-based analysis. **J Cancer Res Clin Oncol**. 2017; 143 (1): 115-22.