

TRANSFORMAÇÕES NA ABORDAGEM PREVENTIVA E NO CONTROLE DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

JOMAA, Assia Jihad¹
ASSIS, Elenara Brida Ribeiro de.²
BONOMO, Luna de Cassia.³
MADUREIRA, Eduardo Miguel Prata⁴

RESUMO

A direta relação do câncer de colo de útero com o HPV foi o principal tema abordado neste artigo. Discute-se, a princípio, a definição das patologias, etiologia, patogenia e incidência de modo geral. Posteriormente, discorre-se sobre a morfologia e o estadiamento, além de métodos de prevenção e tratamento. Assim conclui-se que entre as principais formas de tratamento e prevenção estão a ampliação da vacinação na infância, principalmente em países em desenvolvimento, e aumento no número de exames para diagnósticos precoces.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer; Câncer de colo de útero; HPV; papilomavírus humano

1. INTRODUÇÃO

O artigo em questão apresenta os resultados de uma pesquisa sobre o Papilomavírus Humano (HPV) e sua relação com o câncer uterino. O HPV é um vírus que infecta a pele ou mucosas, podendo causar verrugas e câncer, como no caso do câncer de colo de útero.

A questão central que orienta a pesquisa é entender a relação entre o HPV e as características anatopatológicas associadas. É crucial destacar que o câncer de colo de útero (CCU) é o terceiro tumor maligno mais comum entre as mulheres, sendo a quarta principal causa de morte por câncer entre a população feminina no Brasil, conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Portanto, o tema abordado é de extrema importância e representa uma crescente preocupação para as entidades responsáveis pela saúde coletiva da população.

Para o desenvolvimento da pesquisa, optou-se pela metodologia de revisão teórica com análise de artigos e livros; com as contribuições de pesquisas e publicações de autores como Geraldo Bogliolo, Graciene Souza, dentre outros.

¹ Acadêmica do sétimo período do curso de medicina do Centro FAG. E-mail: assia.jomaa@hotmail.com

² Acadêmica do sétimo período do curso de medicina do Centro FAG. E-mail: elenara.assis@gmail.com

³ Acadêmica do sétimo período do curso de medicina do Centro FAG. E-mail: lunabonomo@outlook.com

⁴ Mestre em Desenvolvimento Regional e Agronegócio. Professor do Centro Universitário FAG. E-mail: eduardo@fag.edu.br

2. DESENVOLVIMENTO

Na década de 1950, o câncer do colo do útero representava uma das principais causas de mortalidade entre as mulheres na América do Norte, Estados Unidos. No entanto, com a implementação do exame citopatológico do colo do útero, a detecção de lesões precursoras tornou-se possível, proporcionando uma compreensão mais aprofundada e prática da sequência espectral dessas lesões (BOGLIOLO, 2010).

É importante ressaltar que os dados mencionados, referentes a 13 mil casos novos de câncer invasivo por ano, são específicos da incidência nos Estados Unidos, não se aplicando ao contexto brasileiro. De maneira paradoxal, observou-se um aumento significativo no diagnóstico de lesões intraepiteliais, chegando a aproximadamente 50 mil casos por ano. Este aumento sugere uma compreensão mais aprimorada do processo de prevenção secundária. A aplicação intensiva da prevenção secundária possibilitou a detecção mais frequente de lesões intraepiteliais, que são consideradas precursoras do câncer cervical (ROBBINS, 2010). Essa abordagem mais assertiva na detecção precoce destaca os avanços significativos alcançados na área da saúde, especialmente no que diz respeito à prevenção e controle do câncer do colo do útero.

O HPV é um vírus de DNA, no qual há uma notável especificidade, induzindo lesões hiperplásicas, papilomatosas, verrucosas e lesões escamosas epiteliais na pele e em vários locais da mucosa, incluindo trato anogenital, uretra, laringe, as mucosas traqueobronqueal e nasal e a cavidade oral. (SOUZA, 2018, p. 32).

O colo uterino é composto pela ectocérvice, a porção vaginal externa visível durante o exame vaginal, e pelo canal endocervical. A ectocérvice é revestida por um epitélio escamoso contínuo que se estende até a parede vaginal, convergindo centralmente para formar o orifício externo, que se conecta ao canal endocervical. Este último é revestido por um epitélio colunar secretor de muco. A junção entre esses epitélios é conhecida como junção escamocolunar, cuja posição pode variar com a idade e a influência hormonal, geralmente ascendendo ao longo do canal endocervical com o tempo.

A área específica onde ocorre o contato entre o epitélio escamoso e o colunar é denominada zona de transformação. Devido à singularidade do ambiente epitelial no colo uterino, este torna-se altamente suscetível a infecções pelo Papilomavírus Humano (HPV), sendo este o principal agente causador do câncer cervical. As células epiteliais escamosas imaturas presentes na zona de transformação são particularmente suscetíveis à infecção pelo HPV, resultando no desenvolvimento

de lesões e cânceres cervicais precursoras (ROBBINS, 2010). Essa caracterização anatômica e molecular destaca a importância dessa região na compreensão e prevenção do câncer do colo do útero.

O carcinoma de células escamosas (CCE), que é a neoplasia do colo uterino mais frequente (85% das neoplasias cervicais), tem enorme impacto na saúde das mulheres, pois, além da sua alta prevalência, acomete predominantemente mulheres jovens, em idade fértil e produtiva (BOGLIOLO, 2016, [s.p.]).

Os países com as taxas mais elevadas de câncer de colo do útero (CCU) são aqueles que apresentam uma maior associação com os fatores de risco conhecidos para essa condição. Entre esses fatores estão o início muito precoce da atividade sexual (coitarca), o envolvimento em múltiplos parceiros sexuais e outros elementos de risco vinculados a condições socioeconômicas desfavoráveis, tabagismo, infecção pelo HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis. Assim, países como Brasil, Uruguai, Argentina, Colômbia, Equador, Vietnã, Índia, Gâmbia, Tailândia e Mali apresentam taxas mais elevadas de incidência de CCU (ROBBINS, 2010). Essa correlação destaca a importância de abordagens preventivas e de saúde pública em contextos onde esses fatores de risco são mais prevalentes (ROBBINS, 2010).

As variantes de alto risco do Papilomavírus Humano (HPV) desempenham um papel preponderante no desenvolvimento do câncer de colo do útero. Atualmente, identificaram-se 15 tipos de HPV de alto risco, sendo que o HPV-16 isoladamente representa aproximadamente 60% dos casos de câncer cervical, enquanto o HPV-18 contribui com outros 10%. Outros tipos de HPV individualmente contribuem com menos de 5% dos casos. Pertencentes à família Papillomaviridae e ao gênero Papillomavirus, esses vírus são não-envelopados, apresentam uma estrutura icosaédrica e contêm DNA de fita dupla (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2008). Essa especificidade na identificação dos tipos de HPV destaca a relevância clínica dessas cepas de alto risco na patogênese do câncer cervical.

Estudos epidemiológicos e clínicos mostram que o câncer do colo uterino comporta-se como uma doença sexualmente transmissível e é mais frequente em mulheres de baixa condição socioeconômica, fatores esses responsáveis pelo aumento da sua incidência em muitos países subdesenvolvidos. Além disso, o câncer é mais comum em mulheres que têm vários parceiros, naquelas com início precoce da vida sexual (particularmente antes de 16 anos de idade) e em múltiparas. Nesses casos, há associação com atividade sexual intensa e infecções ginecológicas frequentes. Na busca de possíveis agentes etiológicos para o câncer de transmissão sexual, foram investigados os vários agentes infecciosos responsáveis por cervicites recorrentes, merecendo destaque o HPV. (BOGLIOLO, 2016, p. 836).

Segundo Souza (2008), os tipos de HPV são classificados como: 15 de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82); três de provável alto risco (26, 53 e 66); e 12 de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108).

Os de baixo risco estão relacionados a lesões benignas, tais como condiloma, e também à neoplasia intra-epitelial cervical – NIC I. Os de médio-alto risco são os números 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 59, relacionados às lesões de alto grau NIC II, NIC III e câncer. Destes, os números 16 e 18 são os que estão mais associados com o câncer de colo de útero (DIÓGENES; VARELA; BARROSO, 2006, p. 268).

As infecções genitais por Papilomavírus Humano (HPV) são altamente prevalentes, sendo a maioria delas assintomática e não resultando em alterações teciduais detectáveis nos testes de Papanicolau. A presença do HPV em esfregaços cervicais de mulheres com resultados normais no exame de Papanicolau é mais notável entre as idades de 20 e 24 anos, correlacionando-se com o início da atividade sexual. A subsequente diminuição na prevalência reflete a aquisição de imunidade e a tendência para relações monogâmicas à medida que envelhecem. Vale ressaltar que a maioria das infecções por HPV é transitória, sendo eliminada pela resposta imunológica ao longo de meses (ROBBINS, 2010). Essa dinâmica temporal destaca a natureza geralmente autolimitada das infecções por HPV em mulheres com resultados normais nos testes de Papanicolau.

Certos tipos de HPV são admitidos como fator causal necessário, porém não suficiente, na etiopatogenia da lesão neoplásica. O desenvolvimento do câncer cervical é menos provável na ausência da infecção pelo HPV e de fatores coexistentes, que favorecem a persistência da infecção, entre os quais: tabagismo, uso de contraceptivos orais, antecedente de múltiplos parceiros sexuais, multiparidade (SILVA *et al*, 2006, p. 286).

A capacidade de o HPV agir como carcinógeno depende das proteínas virais E6 e E7, que interferem na atividade das proteínas supressoras de tumores, ou seja, são elas que regulam o crescimento e a sobrevivência das células. Embora o HPV infecte as células escamosas imaturas, a replicação viral ocorre durante a maturação das células escamosas. Sendo assim, essas células mais maduras são detidas na fase G1 do ciclo celular, mas elas continuam a progredir ativamente através do ciclo celular ao serem infectadas com o HPV, que usa maquinaria de síntese de DNA da célula hospedeira para replicar seu próprio genoma. (BOGLIOLO, 2016).

A proteína viral E7 se liga à forma hipofosforilada (ativa) do RB e promove sua degradação através da via do proteossomo, e também se liga e inibe o p21 e p27, dois inibidores de cinase dependentes de ciclina. A remoção desses controles não somente aumenta a progressão do ciclo celular, mas também atrapalha a capacidade das células de reparar o dano ao DNA. Esse

defeito na reparação do DNA é exacerbado pelas proteínas virais E6 dos subtipos de alto risco ao HPV, que se ligam à proteína supressora de tumores p53 e promovem sua degradação pela proteossomo. Além disso, a E6 aumenta a expressão da telomerase, que leva à imortalização celular. O efeito prático é o aumento da proliferação das células com propensão a adquirir mutações que podem resultar no desenvolvimento de câncer. Em contraste com os HPVs de alto risco, as proteínas E7 com baixo risco de HPV se ligam ao RB com baixa afinidade, enquanto as proteínas E6 de HPV de baixo risco não conseguem se ligar completamente à p53, e parecem desregular o crescimento e sobrevivência ao interferir com a via de sinalização Notch. (ROBBINS, 2010, p. 1850).

Importante salientar que os HPVs infectam as células basais imaturas do epitélio escamoso em áreas de ruptura epitelial ou células escamosas metaplásicas imaturas presentes na junção escamocolumnar. Dessa forma, não infectam as células superficiais escamosas maduras que recobrem a ectocérvice, a vagina e a vulva. A progressão para o câncer ocorre 10 a 20 anos depois da infecção. Algumas lesões podem evoluir mais rapidamente, em até um ou dois anos. Ao que tudo indica, infecção pelo HPV sozinha não é suficiente para explicar todos os eventos da carcinogênese. Fatores exógenos e endógenos devem atuar em conjunto com o vírus na progressão das lesões. (CARVALHO, 2019).

O sistema de classificação mais antigo das lesões precursoras, classificava as lesões como apresentando displasia leve em uma extremidade e displasia/carcinoma grave na outra. Isto foi seguido pela classificação de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), com a displasia leve chamada de NIC I, a displasia moderada de NIC II, e a displasia grave chamada de NIC III. Já que a decisão relativa à conduta para a paciente tem dois níveis (observação versus tratamento cirúrgico), o sistema de classificação de três níveis foi simplificado recentemente para um sistema de dois níveis, com NIC I renomeada para lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL, do inglês, low-grade squamous intraepithelial lesion) e NIC II e NIC III combinadas em uma categoria citada como lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL, do inglês, high-grade squamous intraepithelial lesion) (ROBBINS, 2010, p. 1850).

Em 2001, o sistema Bethesda foi modificado para incorporar outros conhecimentos pelos novos métodos de rastreamento por testes moleculares e pelos avanços no entendimento do câncer cervical. O diagnóstico das anormalidades em células escamosas vistas em exames citológicos baseia-se em: (1) ASC (células escamosas atípicas), com dois subtipos: ASC-US (atípicas escamosas de significado indeterminado, sugestivos de anormalidades de lesão de baixo grau) e ASC-H (atípicas em células escamosas não sendo possível excluir lesão de alto grau); LSIL e HSIL. Importante lembrar que, a categoria ASC-US da classificação anterior foi modificada por causa das dificuldades em sua aplicação. (BOGLIOLO, 2016).

O diagnóstico de SIL se baseia na identificação de atipia nuclear caracterizada por aumento nuclear, hiper cromasia (coloração escura), presença de grânulos grosseiros de cromatina e

variação dos tamanhos e formas nucleares. As mudanças nucleares são frequentemente acompanhadas por halos citoplasmáticos. No nível ultraestrutural, esses halos consistem em vacúolos perinucleares, uma mudança citopática criada em parte por uma proteína codificada no HPV chamada E5 que se concentra nas membranas do retículo endoplasmático. As alterações nucleares e o halo perinuclear associado são chamados de atipia coilocitótica. A classificação de SIL em baixo ou alto grau se baseia na expansão da camada de células imaturas a partir de sua localização basal normal. Se as células escamosas imaturas estiverem confinadas ao terço inferior do epitélio, a lesão é classificada como LSIL; se houver expansão para dois terços da espessura epitelial, é classificada como HSIL. As características histológicas da LSIL se correlacionam com a replicação do HPV e com as mudanças no crescimento das células hospedeiras e na expressão genética. (ROBBINS, 2010, p. 1852).

2.1 MORFOLOGIA, ESTADIAMENTO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO

As cargas virais mais elevadas do papilomavírus humano (HPV) são encontradas nos queratinócitos em processo de amadurecimento na porção superior do epitélio cervical. Nesse contexto, as proteínas virais E6 e E7 desempenham um papel crucial, evitando a interrupção do ciclo celular. Isso leva à expressão de marcadores de divisão celular ativa, como Ki-67, nas camadas superiores do epitélio, o que é atípico, pois normalmente esses marcadores estão confinados à camada basal. Além disso, ocorre uma expressão excessiva do p16, um inibidor da cinase dependente de ciclina. Tanto a detecção de Ki-67 quanto de p16 é altamente correlacionada com a infecção por HPV, sendo úteis para confirmar o diagnóstico em casos ambíguos de lesões intraepiteliais escamosas (SIL) (BOGLIOLO, 2016).

A média de idade das pacientes diagnosticadas com carcinoma cervical invasor é de aproximadamente 45 anos. Os carcinomas adenoescamosos e neuroendócrinos, embora raros, representam 5% dos casos restantes. Notavelmente, a progressão desses tipos de carcinomas da forma in situ para a invasiva é mais rápida do que no carcinoma de células escamosas. Pacientes com adenocarcinomas e neuroendócrinos muitas vezes são diagnosticados em estágios avançados, o que impacta negativamente o prognóstico (ROBBINS, 2010).

O carcinoma cervical invasor pode se apresentar de duas formas principais: como uma massa vegetante (exofítica) ou infiltrativa. O carcinoma de células escamosas, especificamente, é caracterizado por ninhos e projeções de epitélio escamoso maligno, queratinizado ou não queratinizado, invadindo o estroma cervical subjacente. Já os adenocarcinomas exibem uma proliferação de epitélio glandular com células endocervicais malignas, apresentando núcleos grandes e hiper cromáticos, além de um citoplasma com relativamente menos mucina. Os carcinomas adenoescamosos são tumores que consistem em uma mistura de epitélio glandular e escamoso

maligno. Por fim, o carcinoma cervical neuroendócrino assemelha-se ao carcinoma de pequenas células do pulmão, sendo positivo para HPV de alto risco (BOGLIOLO, 2016).

Conforme descrito por Robbins (2010), o carcinoma cervical avançado pode se estender por disseminação direta para envolver tecidos contíguos, incluindo tecidos paracervicais, bexiga, ureteres (resultando em hidronefrose), reto e vagina. As metástases desse carcinoma são classificadas de acordo com o estágio da doença em:

Estádio 0: Carcinoma in situ (NIC III, HSIL).

Estádio I: Carcinoma confinado ao colo uterino.

Ia: Carcinoma pré-clínico, ou seja, diagnosticado apenas por microscopia.

Ia1: Invasão do estroma não mais profunda que 3 mm e não mais larga que 7 mm (o chamado carcinoma microinvasor).

Ia2: Profundidade máxima de invasão do estroma acima de 3 mm e não mais profundo que 5 mm, considerado a partir da base do epitélio; invasão horizontal de no máximo 7 mm.

Ib: Carcinoma histologicamente invasivo confinado ao colo uterino e maior que o estágio Ia2.

Estádio II: O carcinoma se estende além do colo uterino, mas não até a parede pélvica. O carcinoma envolve a vagina, mas não o terço inferior.

Estádio III: O carcinoma se estende para a parede pélvica. Ao exame retal não existe um espaço sem câncer entre o tumor e a parede pélvica. O tumor envolve o terço inferior da vagina.

Estádio IV: O carcinoma se estende além da pelve verdadeira ou envolve a mucosa da bexiga ou do reto. Esse estágio também inclui câncer com disseminação metastática.

Cerca de 15% das neoplasias malignas cervicais correspondem a tipos de tumores diferentes do carcinoma de células escamosas (CCE), sendo o adenocarcinoma, isolado ou associado ao CCE (carcinoma adenoescamoso), a forma mais prevalente. Nos países desenvolvidos, a incidência de lesões escamosas cervicais malignas invasivas tem diminuído devido à implementação de programas de prevenção. No entanto, observa-se um aumento nas lesões glandulares malignas e pré-malignas, especialmente em mulheres jovens, apesar dos esforços de controle. O adenocarcinoma cervical está associado ao HPV, principalmente o tipo 18, e compartilha muitos fatores de risco epidemiológicos com o CCE. A possível relação entre o adenocarcinoma e o uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal também é considerada. Clinicamente, o adenocarcinoma apresenta sintomas semelhantes ao CCE, como sangramento vaginal e corrimento (BOGLIOLO, 2016).

Mais de 50% dos cânceres cervicais invasores são diagnosticados em mulheres que não participam regularmente de triagens. Enquanto os cânceres invasores precoces podem ser tratados com conização, a maioria dos casos invasivos exige histerectomia com dissecação de linfonodos. Para lesões avançadas, são utilizadas irradiação e quimioterapia. O prognóstico e a sobrevida nos carcinomas invasores dependem do estágio inicial do câncer e, em certo grau, do tipo celular. Tumores neuroendócrinos de pequenas células apresentam prognóstico desfavorável. A taxa de sobrevida em 5 anos é superior a 100% para carcinomas microinvasores, mas inferior a 50% para tumores que se estendem além da pelve, com a maioria das mortes relacionadas à invasão tumoral local (BOGLIOLO, 2016).

O rastreamento citológico reduziu significativamente a mortalidade por câncer cervical. Nos países onde essa triagem não é amplamente praticada, o câncer cervical ainda representa um ônus significativo. O rastreamento citológico é eficaz devido ao fato de que a maioria dos cânceres se origina de lesões precursoras ao longo de um período prolongado. O teste de HPV, que verifica a presença de DNA do HPV na raspagem cervical, é um método molecular com maior sensibilidade, mas menor especificidade em comparação ao exame de Papanicolau. O rastreamento de Papanicolau geralmente começa aos 21 anos, com frequência anual, enquanto mulheres com resultados normais podem passar para triagens a cada 5 anos após os 30 anos. O teste de DNA de HPV é recomendado quando há resultados anormais, sendo seguido por colposcopia e, se necessário, biópsia e tratamento (BOGLIOLO, 2016; ROBBINS, 2010).

Uma abordagem mais recente na prevenção do câncer cervical é a vacinação contra os HPV de alto risco. Duas vacinas com aprovação da FDA fornecem proteção contra os tipos 16 e 18, sendo uma delas também eficaz contra os tipos 16 e 11, responsáveis por verrugas genitais. A vacinação é recomendada para ambos os sexos, reconhecendo o papel dos homens na transmissão do HPV e o risco de cânceres associados. Embora as vacinas ofereçam proteção por até 10 anos, a continuidade da triagem cervical é recomendada, pois as vacinas não abrangem todos os tipos de HPV de alto risco (ROBBINS, 2010).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, torna-se evidente a elevada incidência do câncer maligno em mulheres, sendo influenciado por fatores de risco como início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros,

tabagismo e infecção por HIV. Diante desse cenário, urge a necessidade de ampliar a cobertura vacinal como medida preventiva para conter o desenvolvimento dessa patologia.

Além disso, é imperativo aumentar a frequência de exames específicos para o câncer, permitindo a detecção precoce e o início do tratamento em estágios iniciais, o que, por sua vez, eleva significativamente as perspectivas de cura. Essas ações integradas constituem estratégias fundamentais para enfrentar e reduzir o impacto do câncer maligno em mulheres.

REFERÊNCIAS

ASTER, J. C.; KUMAR, V. **Robbins & Cotran**: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

BOGLIOLO, G. **Patologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

CARVALHO, K.; COSTA, L.; FRANÇA, R. A relação entre HPV e Câncer de Colo de Útero: um panorama a partir da produção bibliográfica da área. **Revista Saúde em Foco**. ed. 11, p. 264-276, 2019.

DIÓGENES, M. A. R.; VARELA, Z. M. V.; BARROSO, G. T. Papillomavirus humano: repercussão na saúde da mulher no contexto familiar. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 27, n.2, p. 266-273, 2006.

SANTOS, N. S. O; ROMANOS, M. T. V; WIGG, M.D. **Introdução a Virologia Humana**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

SILVA, T. T.; GUIMARÃES, M. L.; BARBOSA, M. I. C.; PINHEIRO, M. F. G.; MAIA, A. F. Identificação de tipos de papilomavírus e de outros fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 5, p. 285- 291, 2006.

SOUZA, G. *et al.* Clinical and epidemiological aspects of human papillomavirus genital infection in pregnant women from Imperatriz, Maranhão State, Brazil. **Rev Pan-Amaz Saude**. v.9, n.3, p.31-38, 2018.