



Grémio de Instrução Liberal
Campo de Ourique
Departamento Escolar

SEMANA DA CIÊNCIA 2019

Vírus do papiloma humano e cancro do colo do útero

Carla Pinheiro

cscpinheiro@ipolisboa.min-saude.pt

Rúben Roque

rroque@ipolisboa.min-saude.pt

Abril 2019

AGENDA

1

Cancro do colo do útero

2

Vírus do papiloma humano

3

Níveis de prevenção

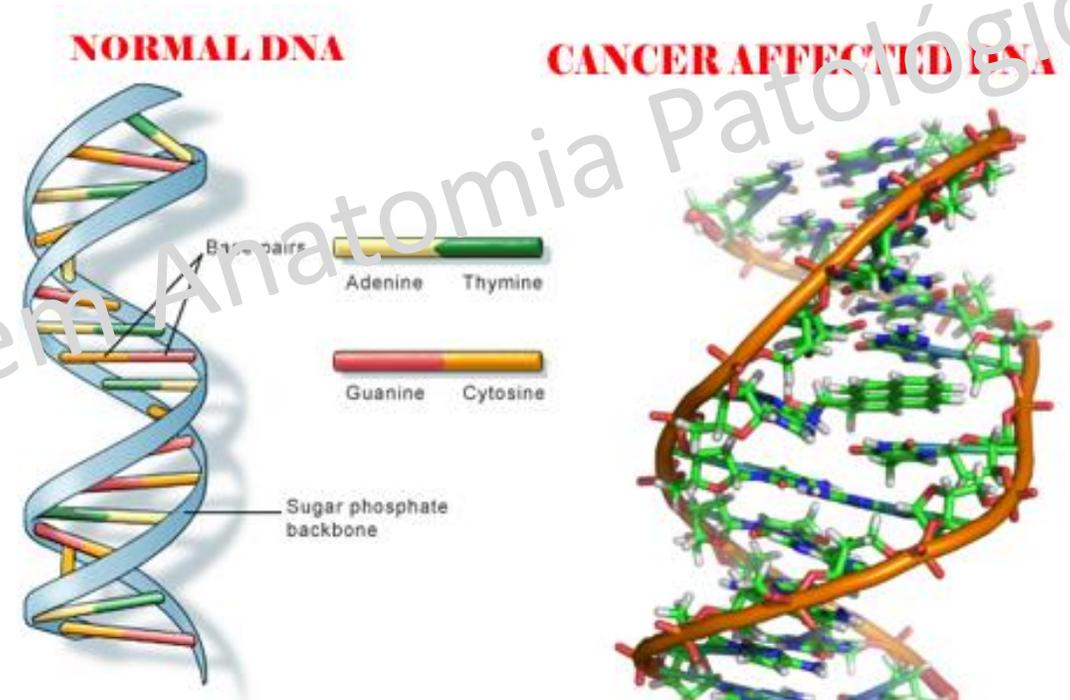
1 O que é o cancro?

- Designação que engloba um grupo de mais de cem doenças diferentes
- Têm em comum um crescimento celular descontrolado e a disseminação de células atípicas

1 O que é o cancro?

Carcinogénese

- Processo pelo qual uma célula normal se transforma numa célula de cancro



1 O que é o cancro?

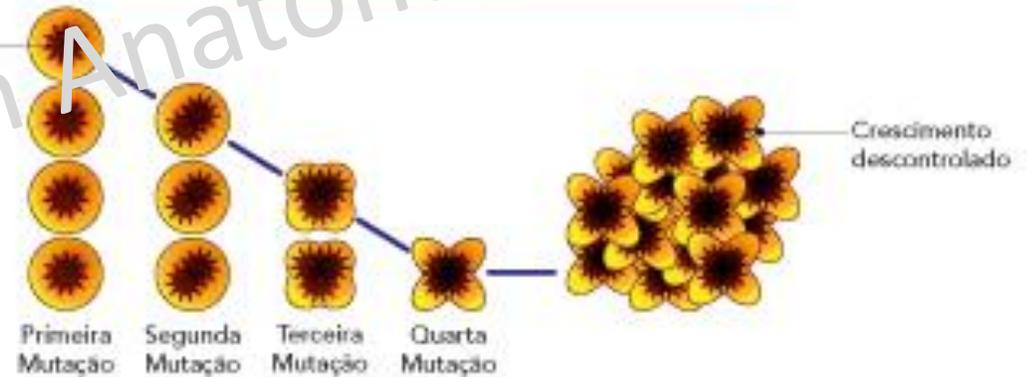
Proliferação e Morte Celular

Controlo de proliferação



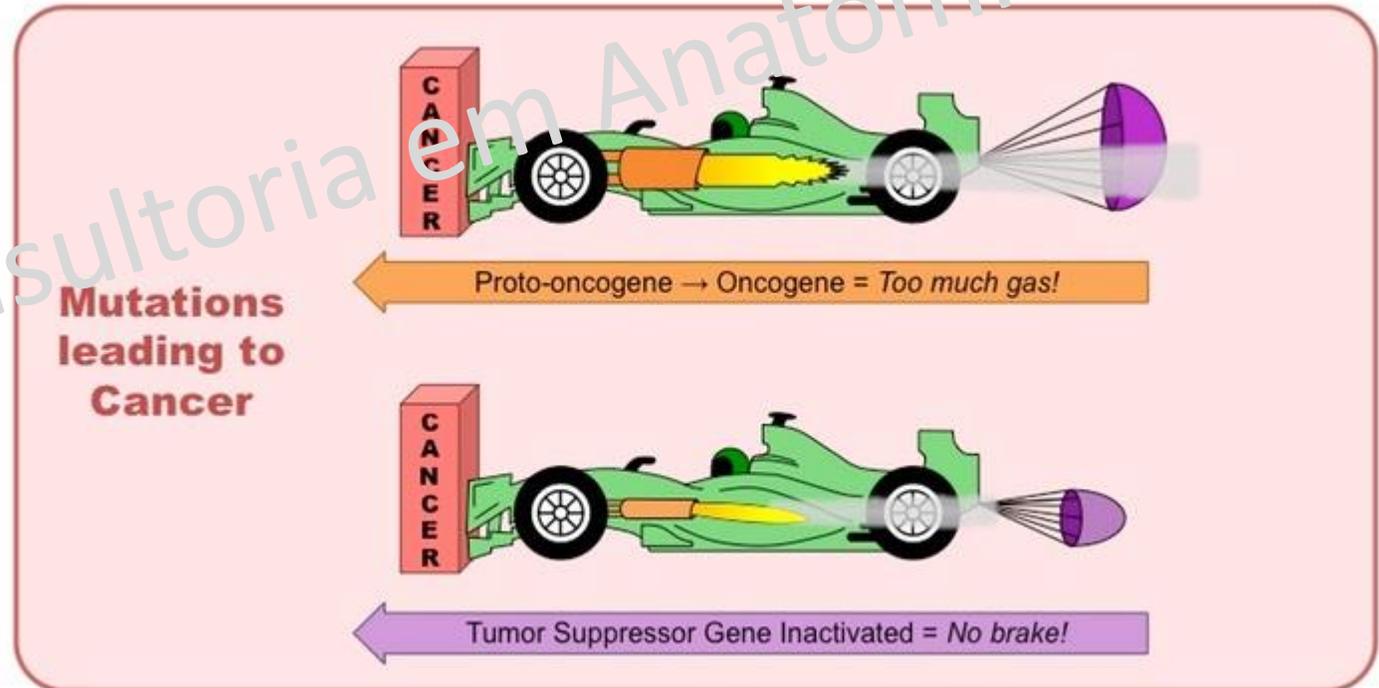
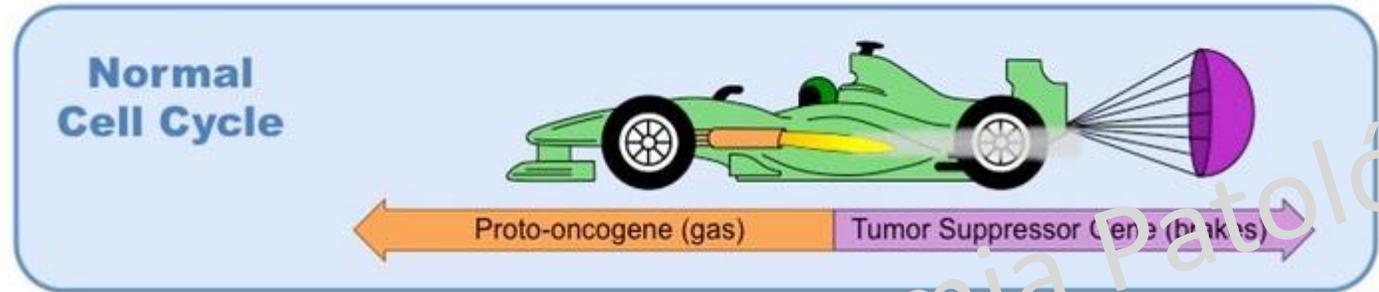
Descontrolo de proliferação e acumulação de mutações

Divisão de Células no Cancro



1 O que é o cancro?

- Proto-oncogene
- Gene supressor de tumor



1 Oncodicionário

- Etimologia:
 - Cancro - caranguejo
 - Onco – Massa ou nódulo



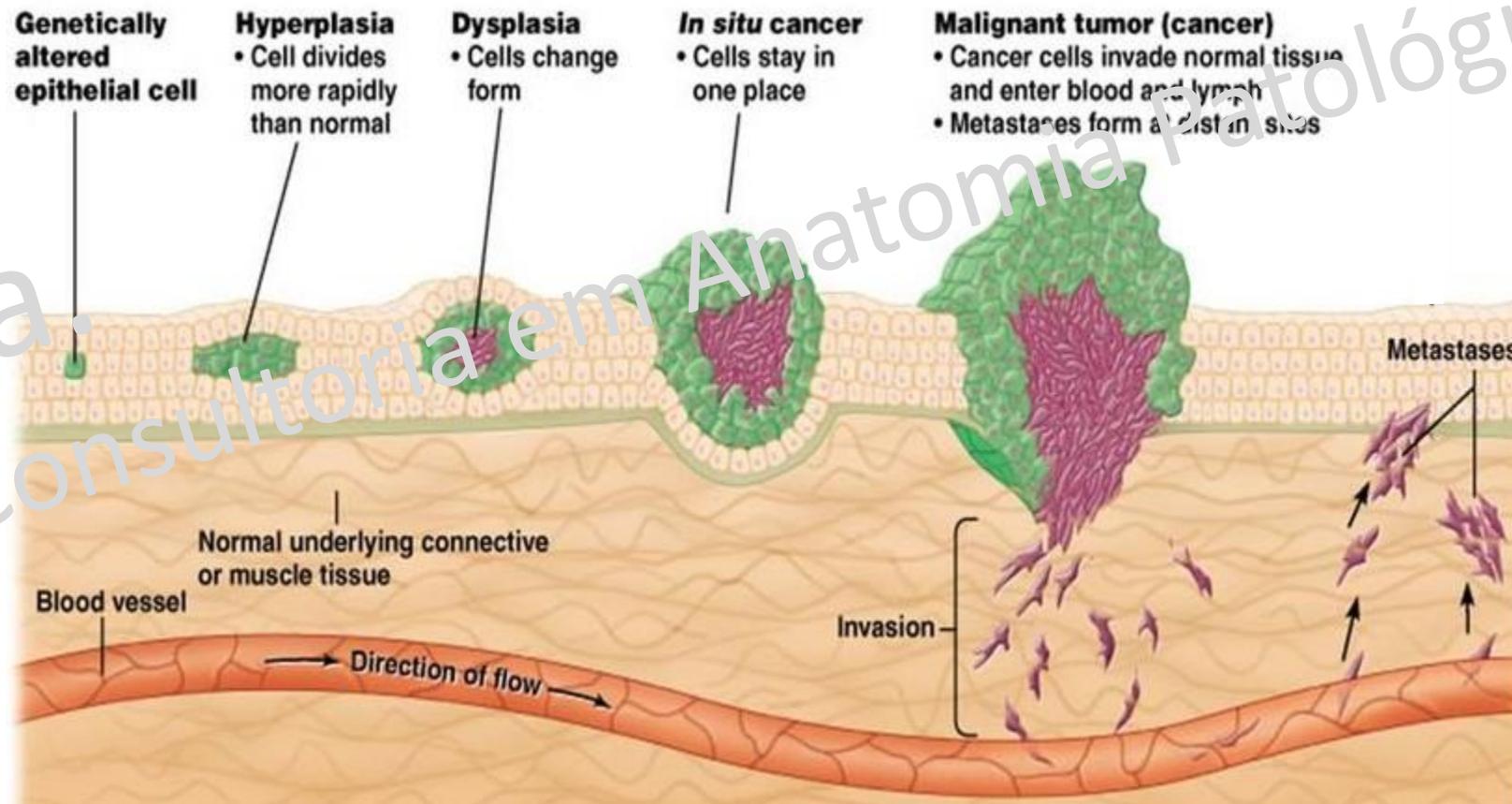
Neoplasia benigna
Tumor benigno

Neoplasia
Nova formação
Tumor

Neoplasia maligna
Tumor maligno
Cancro

1 O que é o cancro?

- Crescimento local
- Invasão
- Metastização

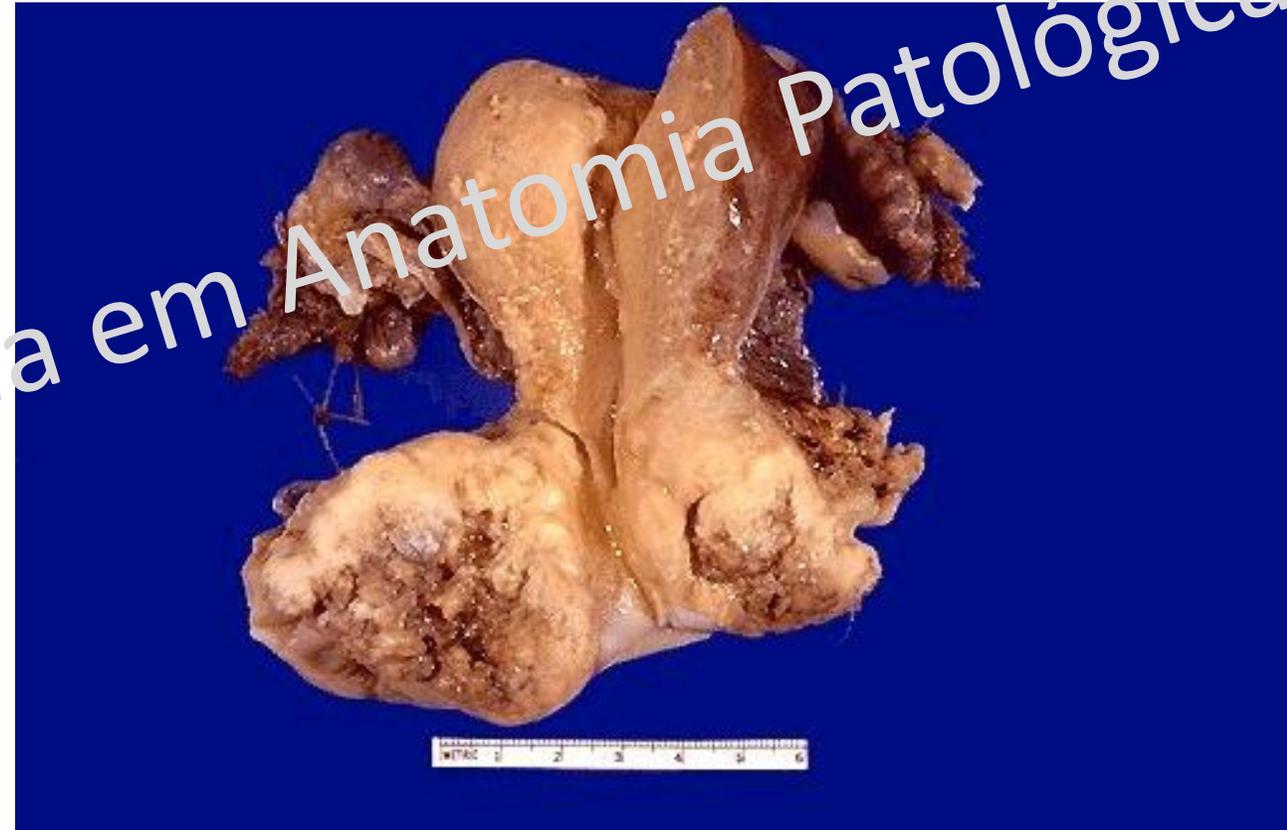


1 O que é o cancro?

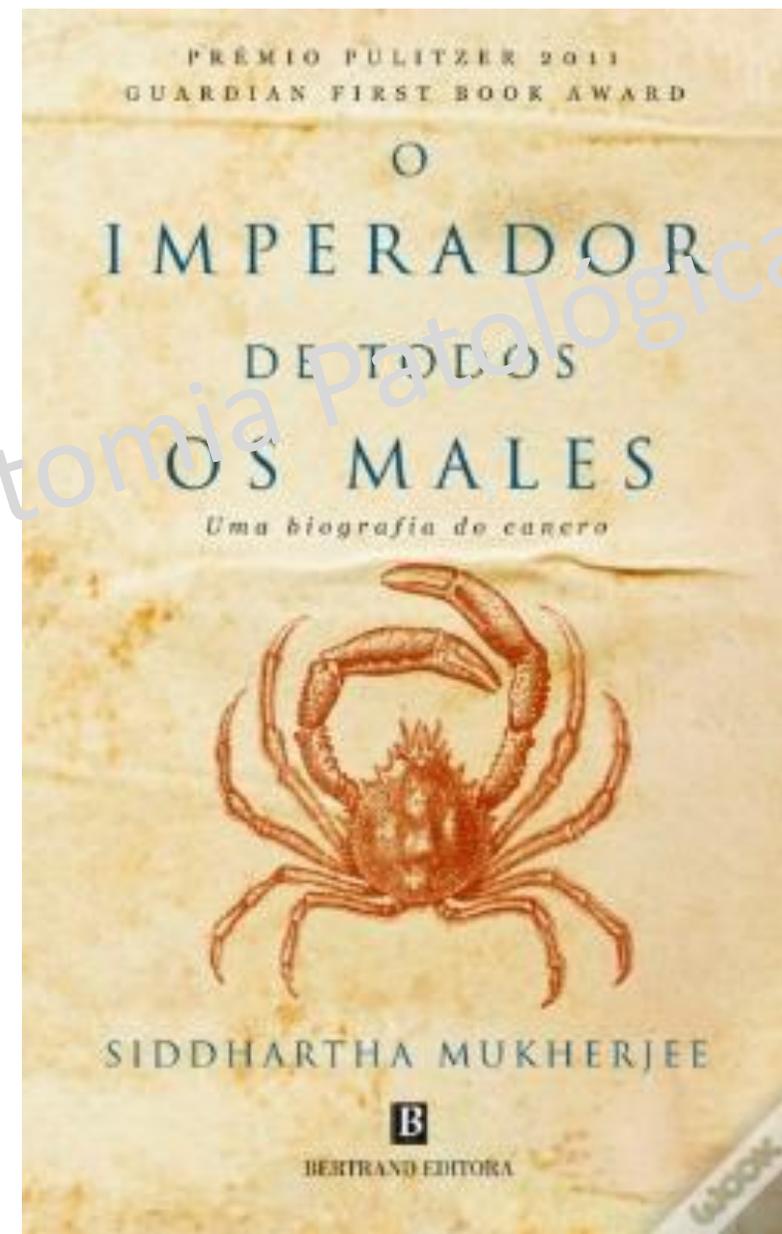
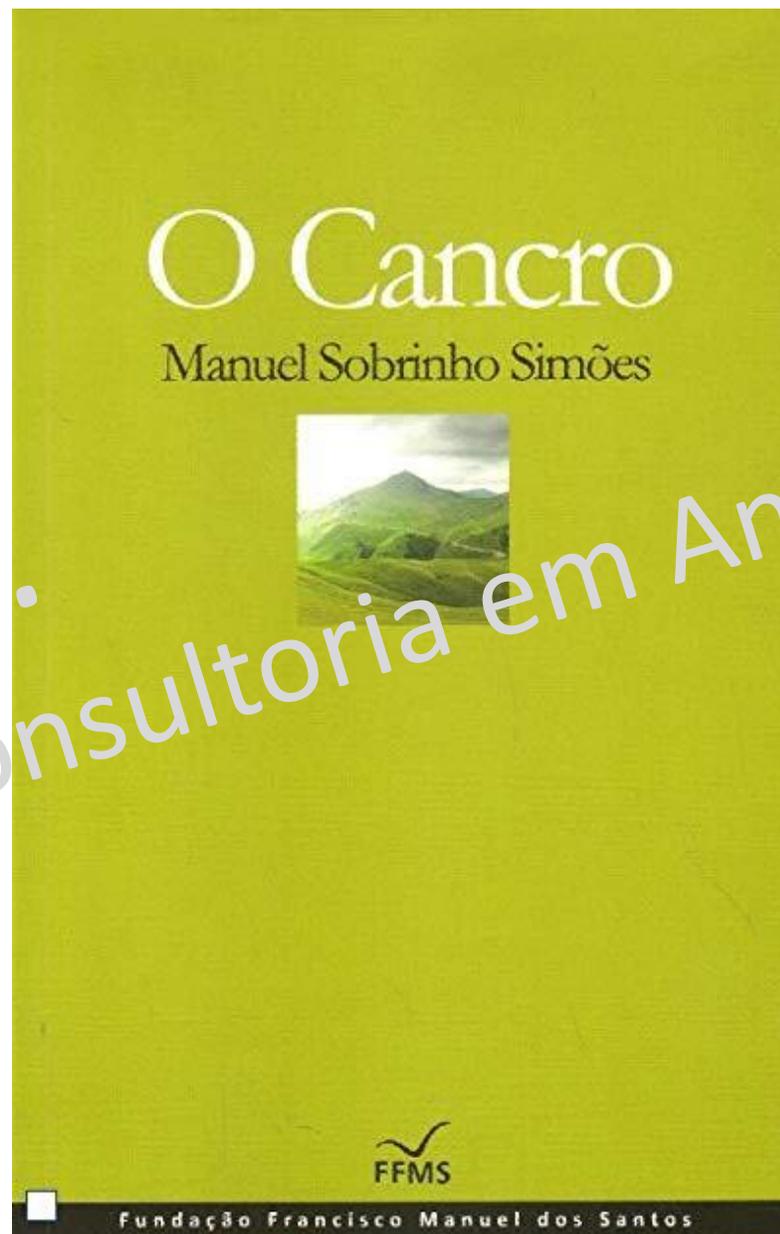
Uterine leiomyomas



Cervical squamous cell carcinoma



1 O que é o cancro?



1 Cancro do colo do útero

- Colo do útero

Sedimenta.
Formação e Consultoria em

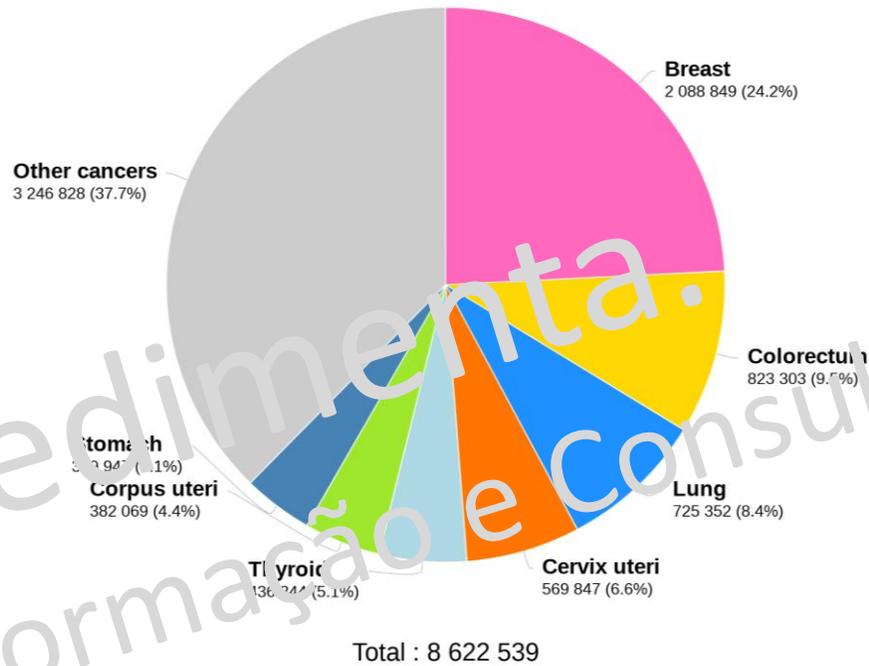
Cervical Screening

Module 1 - Exploring the cervix

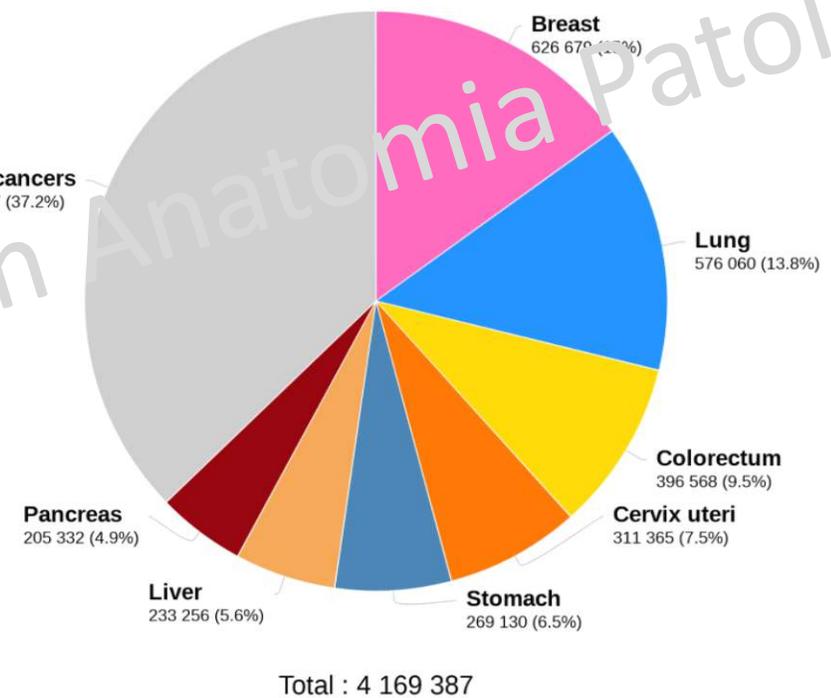
Anatomia Patológica

1 Cancro do colo do útero

Estimated number of new cases in 2018, worldwide, all cancers, females, all ages



Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancers, females, all ages



1 Cancro do colo do útero

Table 3: Cervical cancer incidence in Portugal (estimates for 2018)

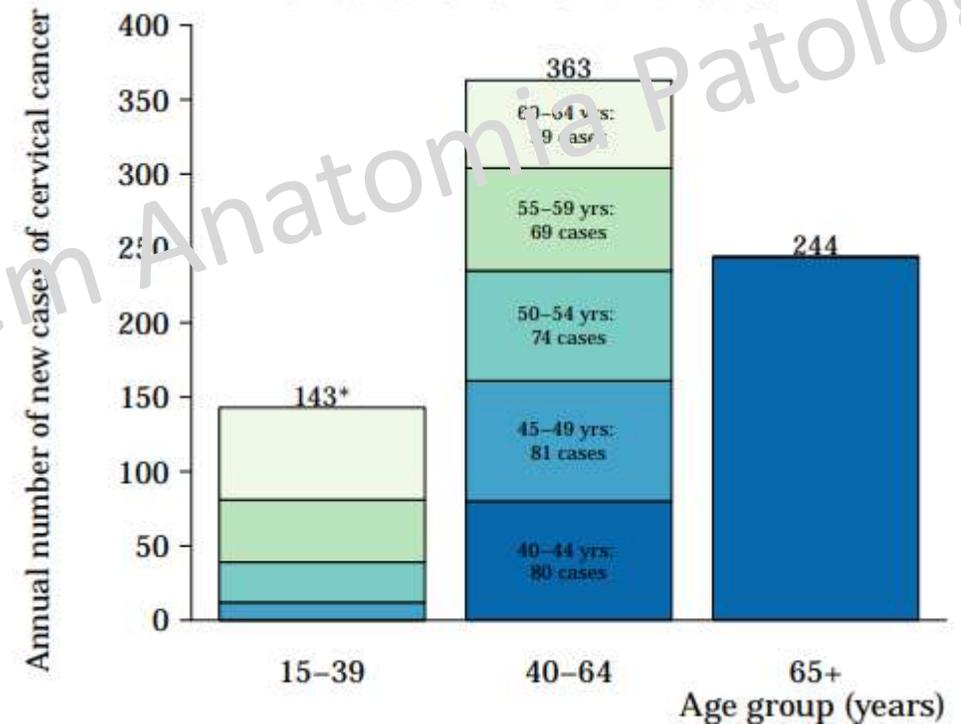
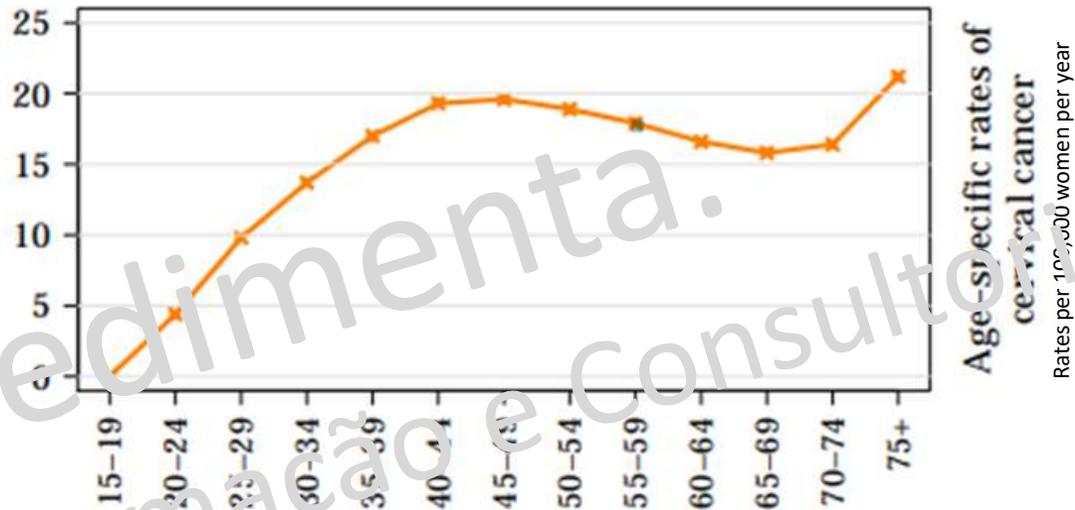
Indicator	Portugal	Southern Europe	World
Annual number of new cancer cases	750	9,155	569,847
Crude incidence rate ^a	13.8	11.7	15.1

Table 6: Cervical cancer mortality in Portugal (estimates for 2018)

Indicator	Portugal	Southern Europe	World
Annual number of deaths	340	3,512	311,365
Crude mortality rate ^a	6.3	4.5	8.2

1 Cancro do colo do útero

Annual number of cases and age-specific incidence rates of cervical cancer in Portugal (estimates for 2018)



É das principais causas de morte em Portugal nas mulheres jovens, em idade fértil.

HPV: o vilão desta história

Família de vírus muito comuns (+ de 200 tipos) que causam infeções na pele e mucosas

São classificados em alto risco e baixo risco oncogénico

Genótipo de Baixo risco: responsáveis por verrugas

Genótipo de Alto risco: podem causar cancro

HPV 16 e 18 responsáveis por 70% do ccu

Em alguns casos a infeção persiste, podendo provocar alterações que originam o cancro

Estima-se que 4 em cada 5 mulheres tenham contacto com o vírus ao longo da vida

A maior parte das infeções são eliminadas pelo sistema imunitário

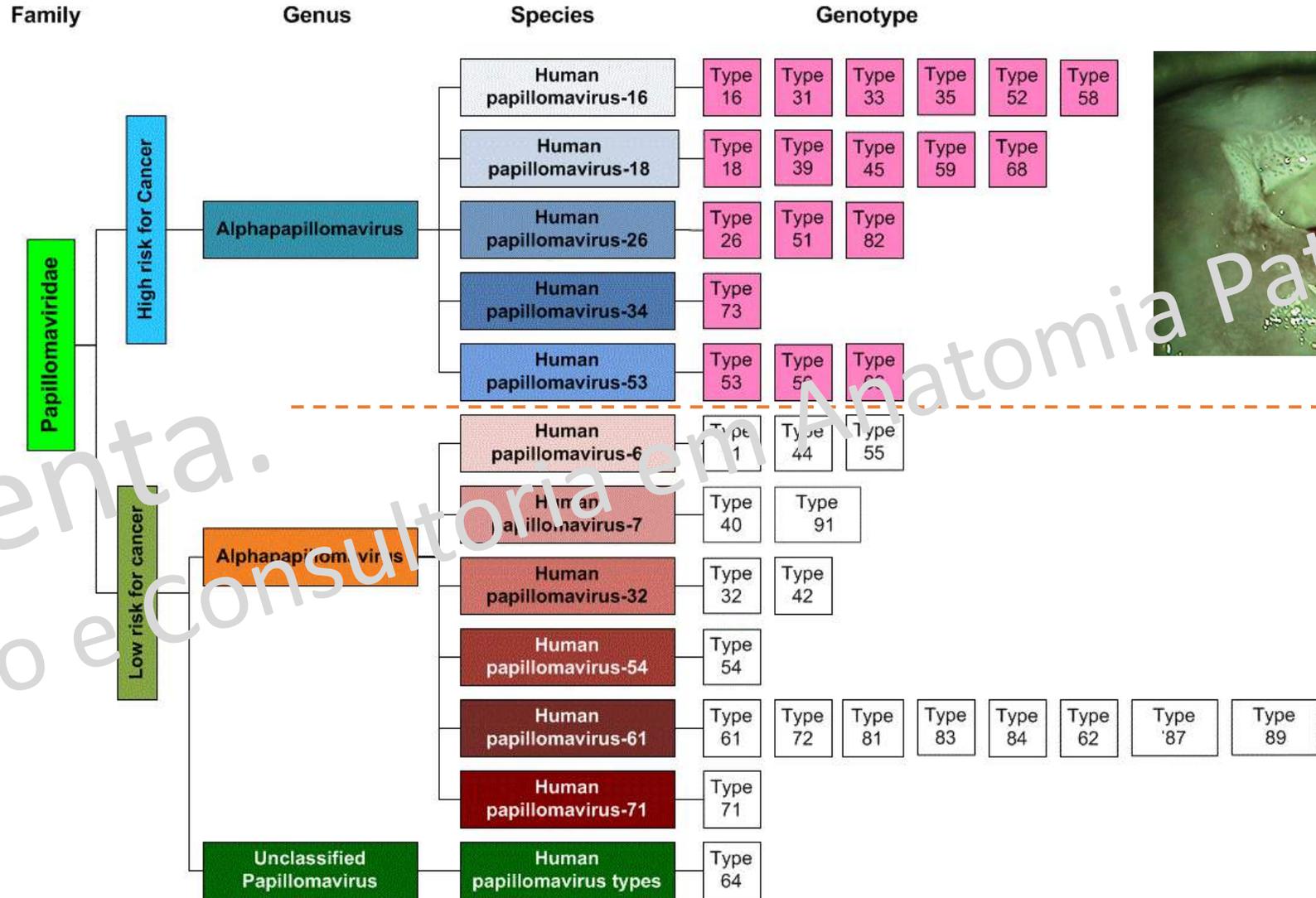
Sedimenta.
Formação e consultoria em Anatomia Patológica

2 HPV

- É considerado um carcinogéneo humano, de acordo com os critérios da International Agency for Research on Cancer (IARC)
- A persistência da infeção por um HPV-AR é causa necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento do carcinoma do colo do útero (CCU)

Associado ao cancro do colo do útero, às lesões pré-invasivas e invasivas anogenitais, da cabeça e pescoço, assim como de condilomas anogenitais e da papilomatose respiratória recorrente.

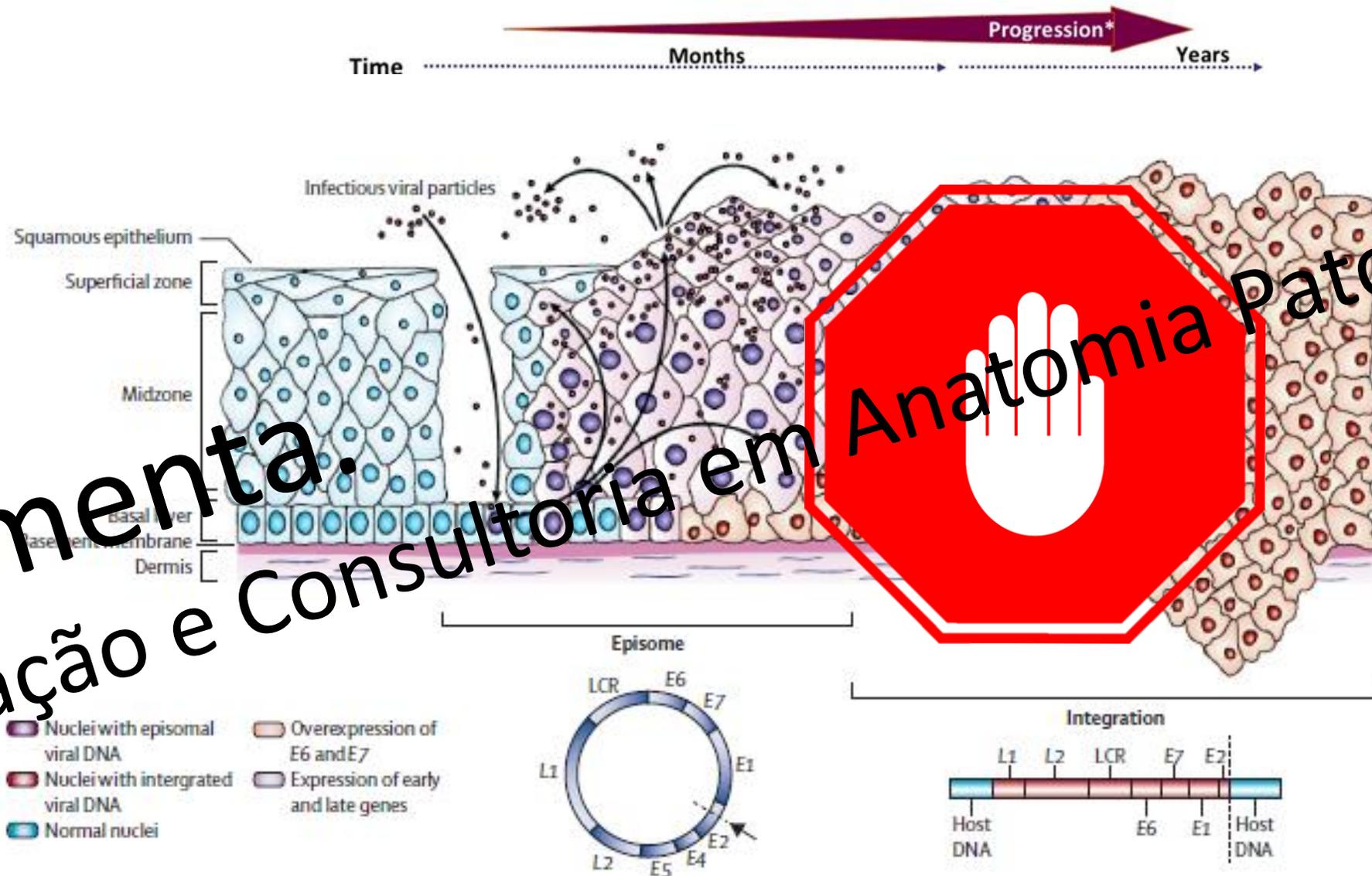
2 HPV



Sedimentata.
Formação e consultoria em Anatomia Patológica

VandenBussche, C., Ali, S., Rosenthal, D., & Vang, R. (2016). Atlas of gynecologic cytopathology with histopathologic correlations. New York: Demos Medical Publishing; B-
<http://www.nailpro.com/nail-clinic-warts>

Como é que o HPV causa cancro?



Sedimentar.
Formação e Consultoria em Anatomia Patológica

2 HPV e cancro

Número de novos casos de cancro atribuídos ao HPV (2008)

Cancer site	Number of new cases in 2008 ^a	PAF (%)	Number attributable to infection			
			By sex		By development status ^b	
			Male	Female	Developing regions	Developed regions
Cervix	530 000	100.0	0	530 000	450 000	77 000
Vulva	27 000	43.0	0	12 000	4 100	7 500
Anus	27 000	88.0	11 000	13 000	12 000	12 000
Penis	22 000	50.0	11 000	0	7 600	3 200
Vagina	13 000	70.0	0	9 000	5 700	3 400
Oropharynx	85 000	25.6	17 000	4 400	6 400	15 000

PAF, population attributable fraction.

2 HPV e cancro

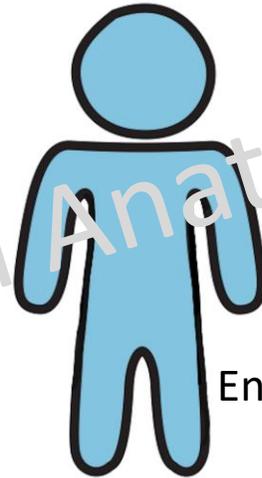


2 Prevalência HPV



19,4% de infeção por HPV

76,5% dos casos estavam envolvidos
vírus de alto risco oncogénico (HPV-AR).



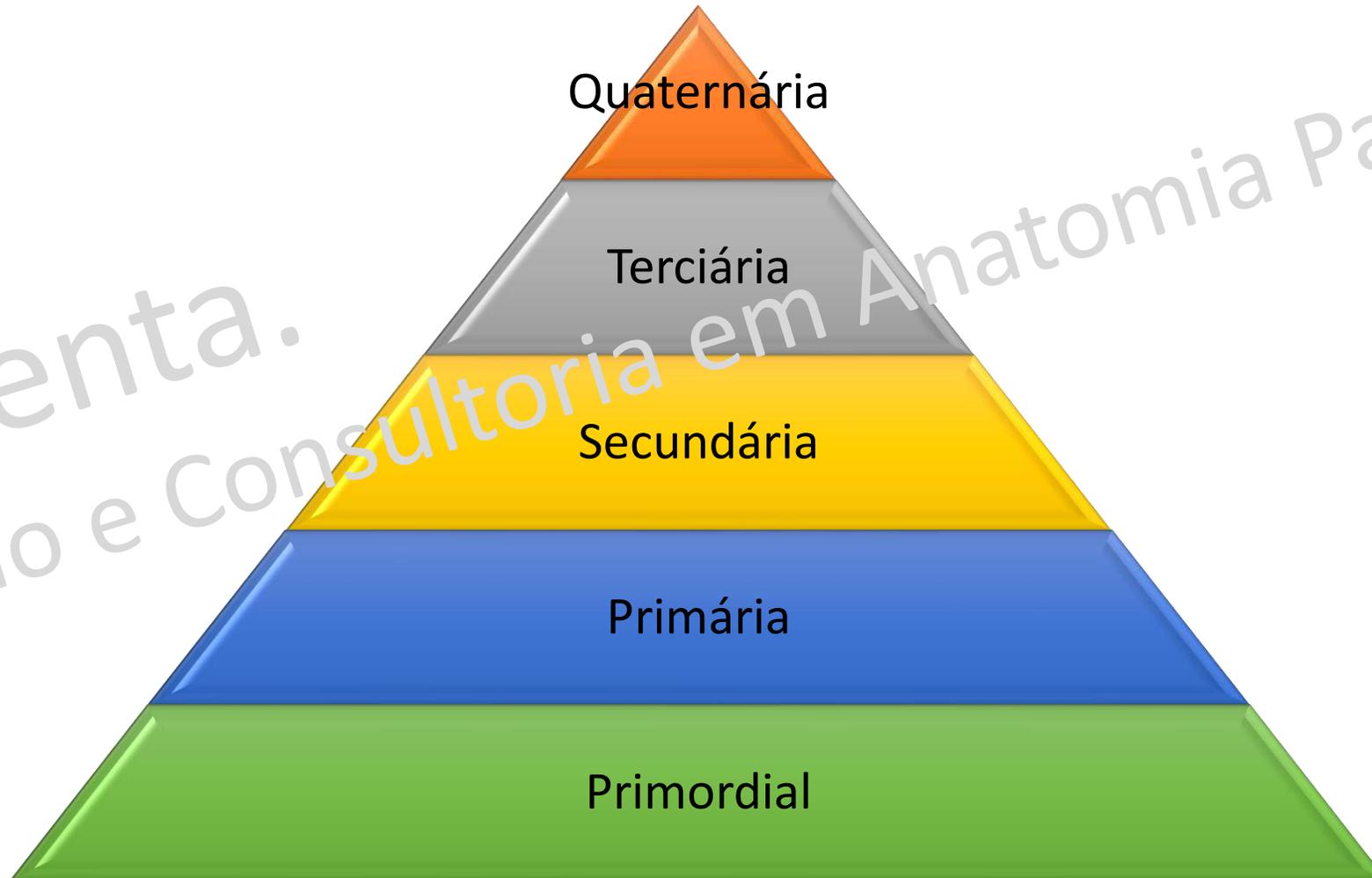
Entre **56 e 65%** valor da
incidência média acumulada em
heterossexuais entre os 18 e os 44
26 a 50% são causados por HPV-AR.

Sedimentata. Formação e Consultoria em Anatomia Patológica

2 Outros fatores de risco para o cancro do colo do útero

- Relações sexuais desprotegidas
- Vírus Imunodeficiência Humana (HIV)
- Ser portadora de outras doenças sexualmente transmissíveis
- Consumo tabaco
- Pílula anticoncecional
- Maternidade
- História familiar de cancro colo útero

3 Prevenção do Cancro do Colo do Útero



3 Prevenção Primordial

- Pretende evitar comportamentos sociais que contribuam para um risco elevado da doença
- Promoção da saúde

3 Prevenção Primordial: transmissão HPV

- O vírus transmite-se principalmente por contacto direto com a pele e/ou mucosas
- Nas infeções genitais a principal via de transmissão é o contacto sexual com pessoas infetadas
- Todas as formas de contacto genital



3 Prevenção Primordial: Prevenção

- Uso de preservativo
- Relações monogâmicas
- Sexualidade responsável
- Não partilhar material têxtil
- Vacina



3 Prevenção Primária: Vacina



Sedimentata.

Formação e Consultoria em Anatomia Patológica

Existe vacina disponível que consegue evitar que rapazes e raparigas sejam contagiados com 9 tipos de HPV que causam:

- 90% dos cancros do colo do útero
- A maioria dos cancros relacionados com HPV nos homens
- 90% das verrugas genitais

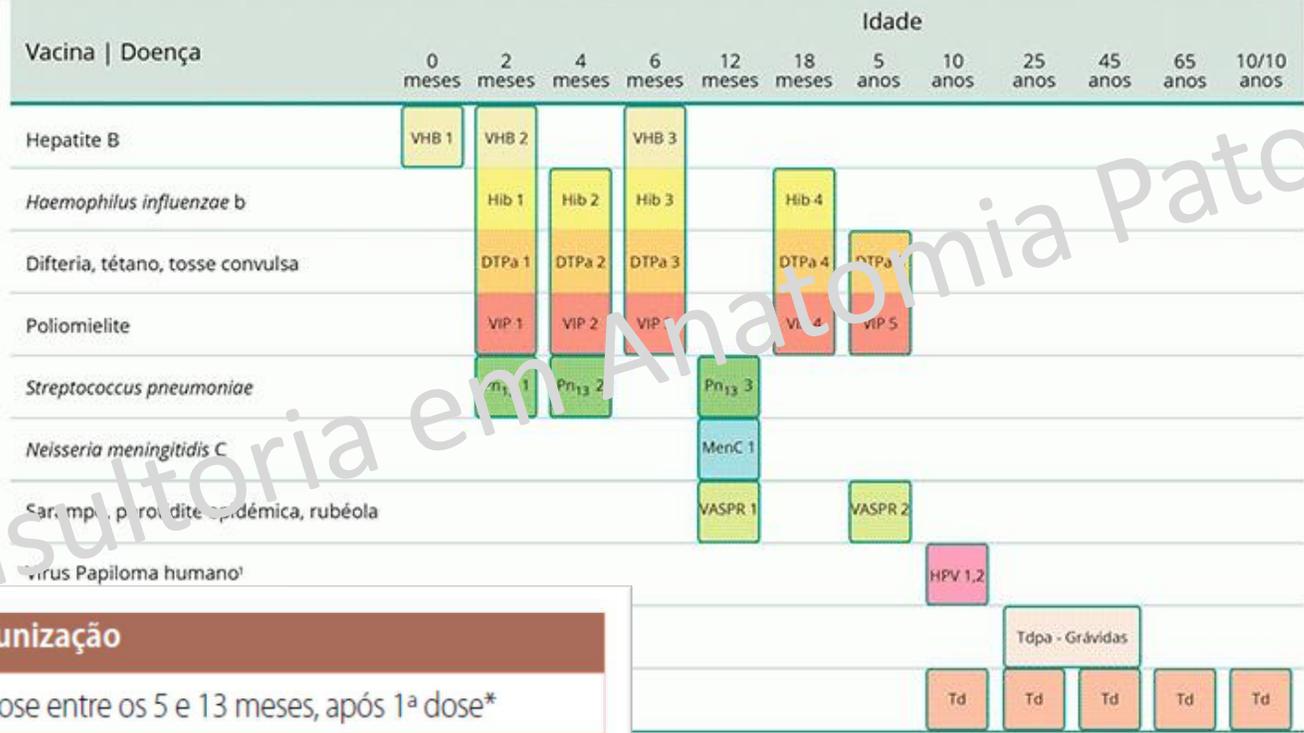
3 Prevenção Primária: Vacina

	Bivalente (Cervarix®)	Quadrivalente (Gardasil®)	Nonavalente (Gardasil® 9)
Laboratório	GlaxoSmithKline	MSD	MSD
Tipos de VLP	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18 31, 33, 45, 52, 58
Dose de proteínas	20/20 µg	20/40/40/20 µg	30/40/60/40 20/20/20/20/20 µg
Células Produtoras	<i>Baculovirus</i> com células H1-5 do <i>Trichoplusia ni</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adjuvante	AS04: 500 µg hidróxido de alumínio e 50 µg de lípi- do A 3-O-desacilo-4'- monofosforilo	AAHS: 225 µg de amorfo de sulfato de hidroxfosfato de alumínio	AAHS: 500 µg de amorfo de sulfato de hidroxfosfato de alumínio

3 Prevenção Primária: Vacina

PROGRAMA NACIONAL VACINAÇÃO  **DGS** desde 1899
Direção-Geral da Saúde

PNV 2017: Esquema recomendado



- Introduzida no PNV em 2008

Vacina	Idade de início	Esquema de imunização
Cervarix®	9 aos 14 anos	Duas doses – 2ª dose entre os 5 e 13 meses, após 1ª dose*
	15 anos em diante	Três doses – aos 0, 1 e 6 meses**
Gardasil®	9 aos 13 anos	Duas doses – 2ª dose 6 meses, após 1ª dose****
	≥14 anos	Três doses – aos 0, 2 e 6 meses***
Gardasil® 9	9 aos 14 anos	Duas doses – 2ª dose entre os 5 e os 13 meses, após a 1ª dose*
	≥15 anos	Três doses – aos 0, 2 e 6 meses***

da gravidez
 s intervalos recomendados entre doses, tendo como referência a
 nos, recomenda-se a vacinação de todas as pessoas que tenham
 s são administradas de 10 em 10 anos

3 Prevenção Primária: Vacinação nos homens

- Também têm infeção por HPV
- A persistência de infeção por tipos de alto risco é causa de cancro e lesões precancerosas do ânus, orofaringe e pénis, além de condilomas anogenitais
- A carga de doença associada à infeção por HPV, nos homens, é relevante, não havendo rastreio implementado neste grupo.

Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
Moderada	Rapazes entre os 9 e os 14 anos: recomenda-se a vacina quadrivalente ou nonavalente - 2 doses	Forte a favor
Moderada	Rapazes com ≥ 15 anos e adultos até aos 26 anos* recomenda-se vacina quadrivalente ou nonavalente - 3 doses	Forte a favor

*Para os homens com mais de 26 anos deve-se ponderar a vacinação a título individual

3 Prevenção Primária: Vacina

- Não protegem contra infeções por outros tipos de HPV
- Alguns cancros do colo do útero não são prevenidos
- Nenhuma previne outras DST's
- Não tratam infeções por HPV ou cancro do colo do útero

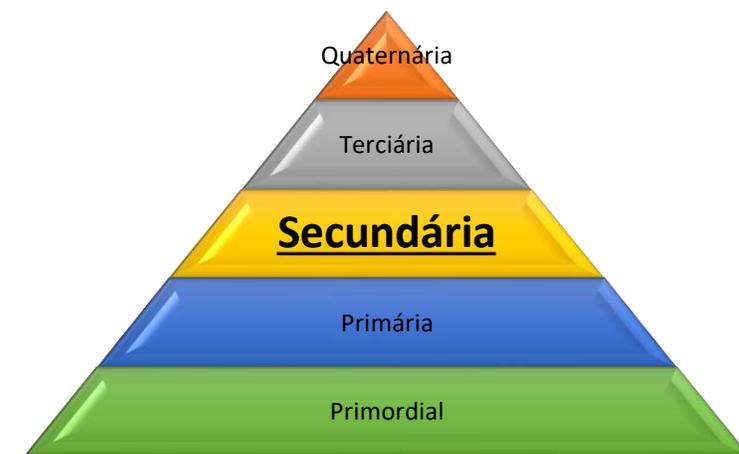
Enganadora sensação de segurança

3 Prevenção Secundária

Rastreio

O conceito de rastreio refere-se ao uso de **testes simples**, aplicados a uma **população saudável** com o objetivo de identificar os **indivíduos que têm a doença**, mas ainda **não têm sintomas**.

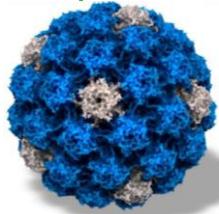
Rastreio do Cancro
do Colo do Útero



3 Teste de rastreio

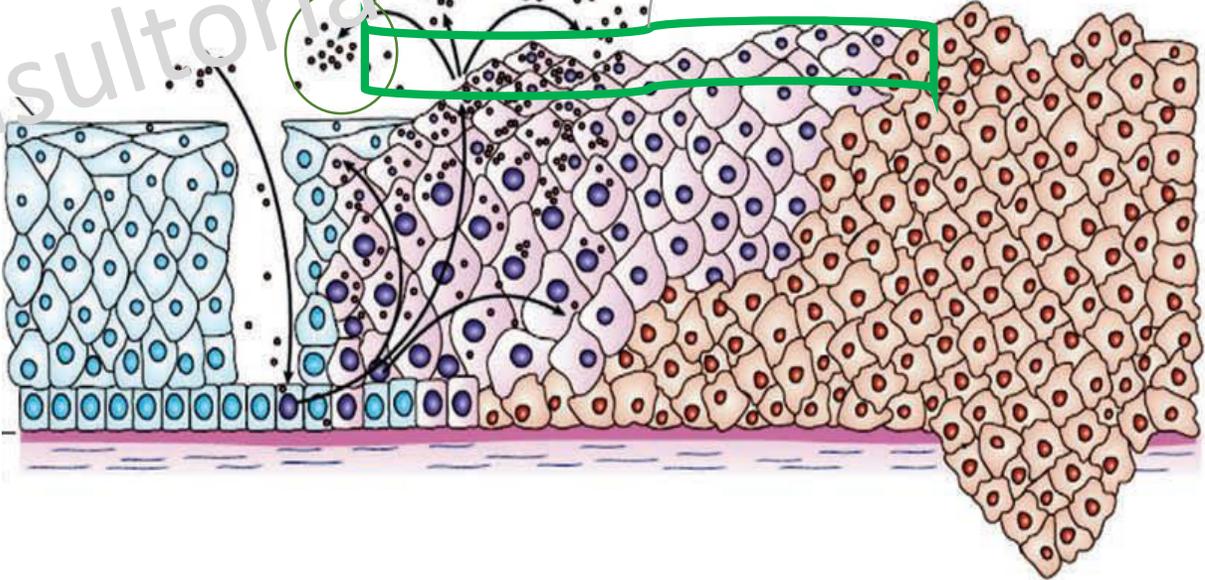
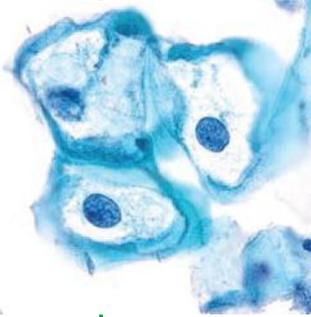
Pesquisa do Vírus

Testes moleculares (PCR, Captura híbrida...)



Alterações morfológicas - citologia

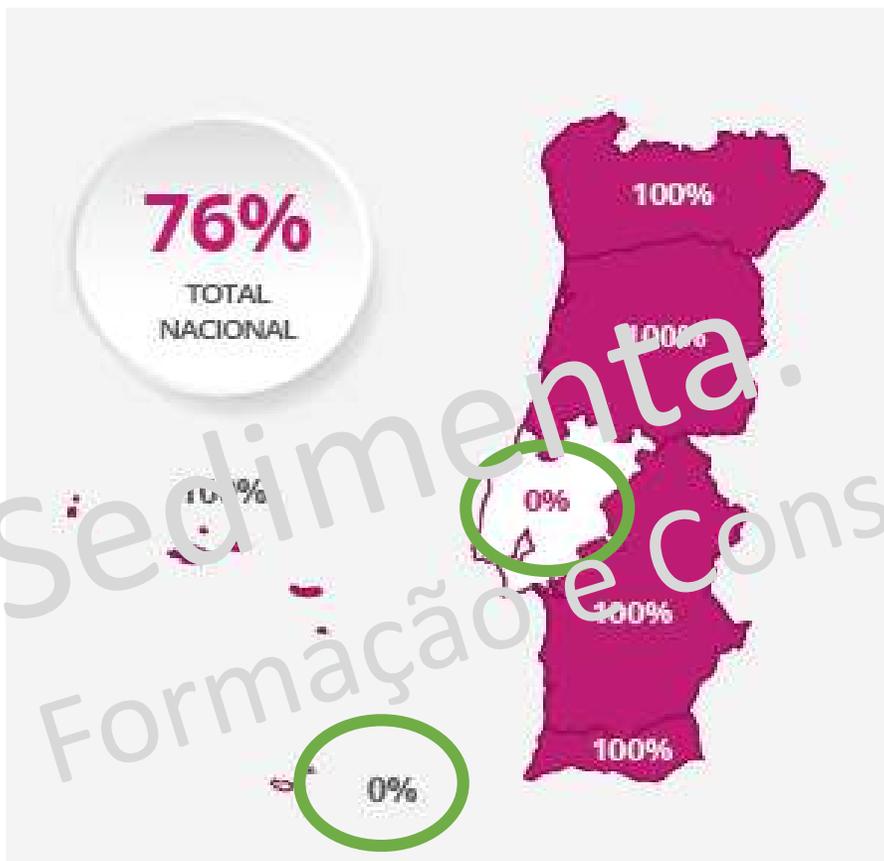
Rastreio de lesões



Sedimenta. Formação e Consultoria em Anatomia Patológica

3 Rastreio

Cancro do Colo do Útero

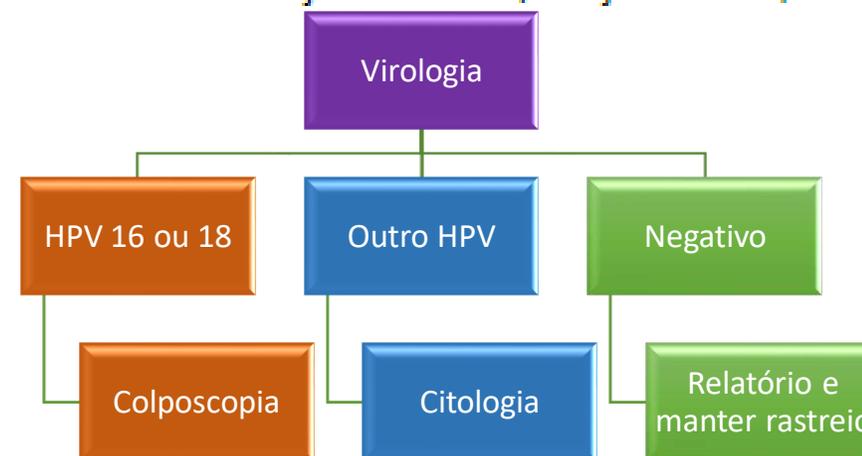


Dados de 2016*

Programa de rastreio da região de Lisboa e Vale do Tejo (2017)

As características principais do programa de rastreio da ARSLVT são as seguintes:

- Rastreio de base populacional, acesso universal e gratuito;
- População alvo: mulheres entre os 30 e os 65 anos inscritas nos centros de saúde da região, que não reúnem critérios de exclusão;
- Teste de rastreio: teste HPV + citologia (reflexa);
- Periodicidade: quinquenal (5 em 5 anos);
- Locais do rastreio: unidades funcionais do ACES;
- Emissão de resultados: centros de leitura (hospitais);
- Investigação adicional (colposcopias) e tratamento: hospitais de referência;
- Gestão do controlo de qualidade: ARSLVT (serviços centrais);
- Gestão dos sistemas de informação: ARSLVT (serviços centrais).



3 E se não for chamada para o rastreio?

Rastreio oportunista

Sociedade Portuguesa de Ginecologia

A partir dos 21 anos: citologia de **3 em 3 anos** e/ou pelo menos 3 anos após início da atividade sexual.

A partir dos 30 anos: teste de HPV com citologia reflexa (HPV positivos) de **5 em 5 anos**



3 Rastreio

Não fazer um teste de rastreio é o fator que **mais** contribui para a morte por esta doença.

**O rastreio não é um gasto.
É um investimento!**



3 Rastreio

- Consulta de Ginecologia
 - Efetuada por médico ou enfermeiro
 - Inquérito clínico
 - Exame da genitália externa
 - Exame dos órgãos internos
 - Colheita de amostra para teste de rastreio



3 Infecção por HPV

- **Infecção assintomática** (na maioria das vezes)
 - Verrugas

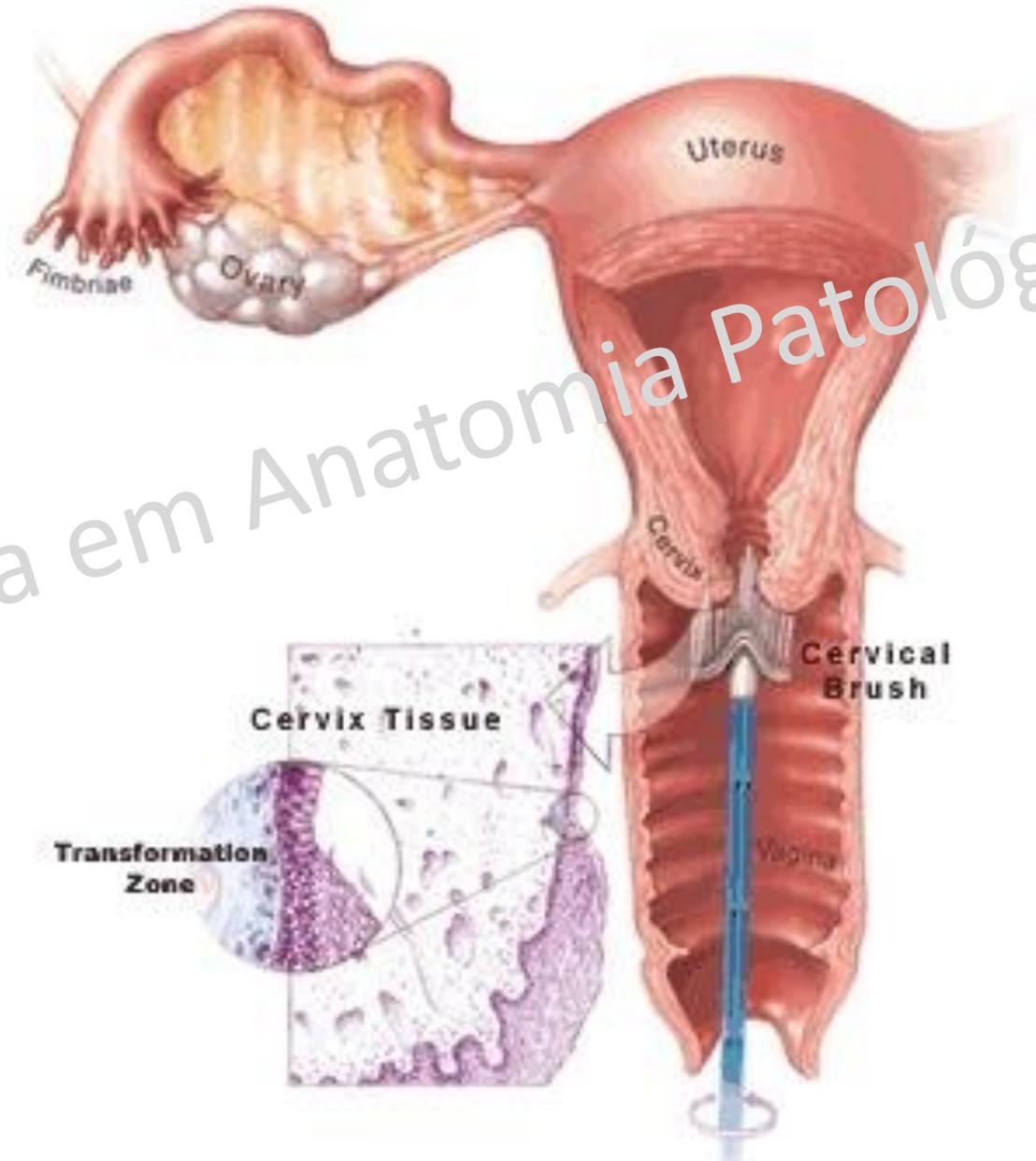


Sintomas inespecíficos:

- Metrorragias (fluxo sanguíneo entre menstruações)
- Prurido vaginal (comichão)
- Hemorragia após relação sexual
- Corrimento vaginal alterado (odor, cor ou quantidade)

3 Colheita da amostra

Colheita com escova de células do epitélio da zona de transição



Sedimenta.
Formação e Consultoria em Anatomia Patológica

3 Colheita da amostra



Citologia em meio líquido



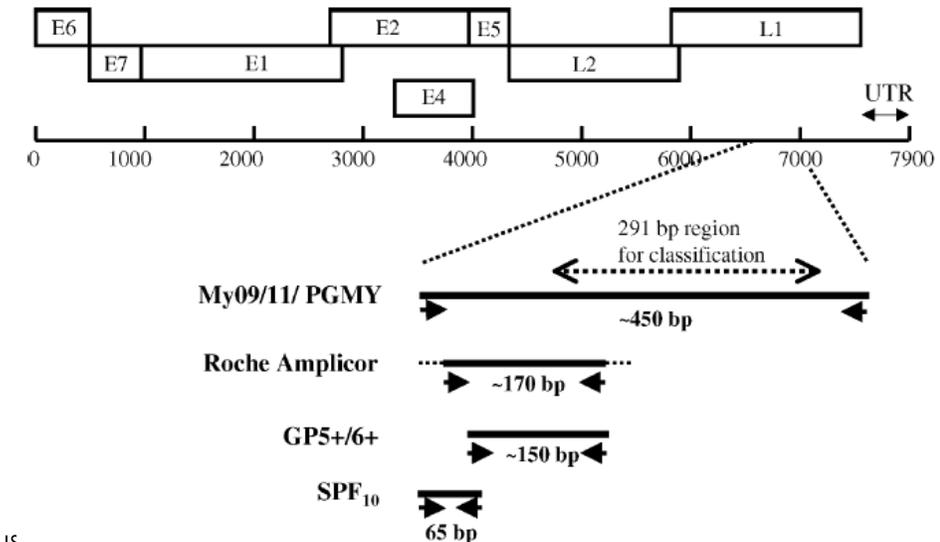
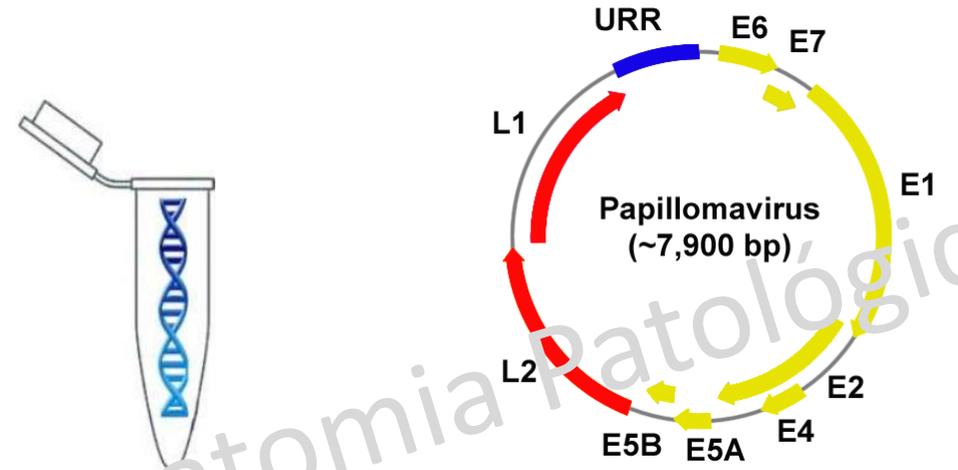
Citologia convencional

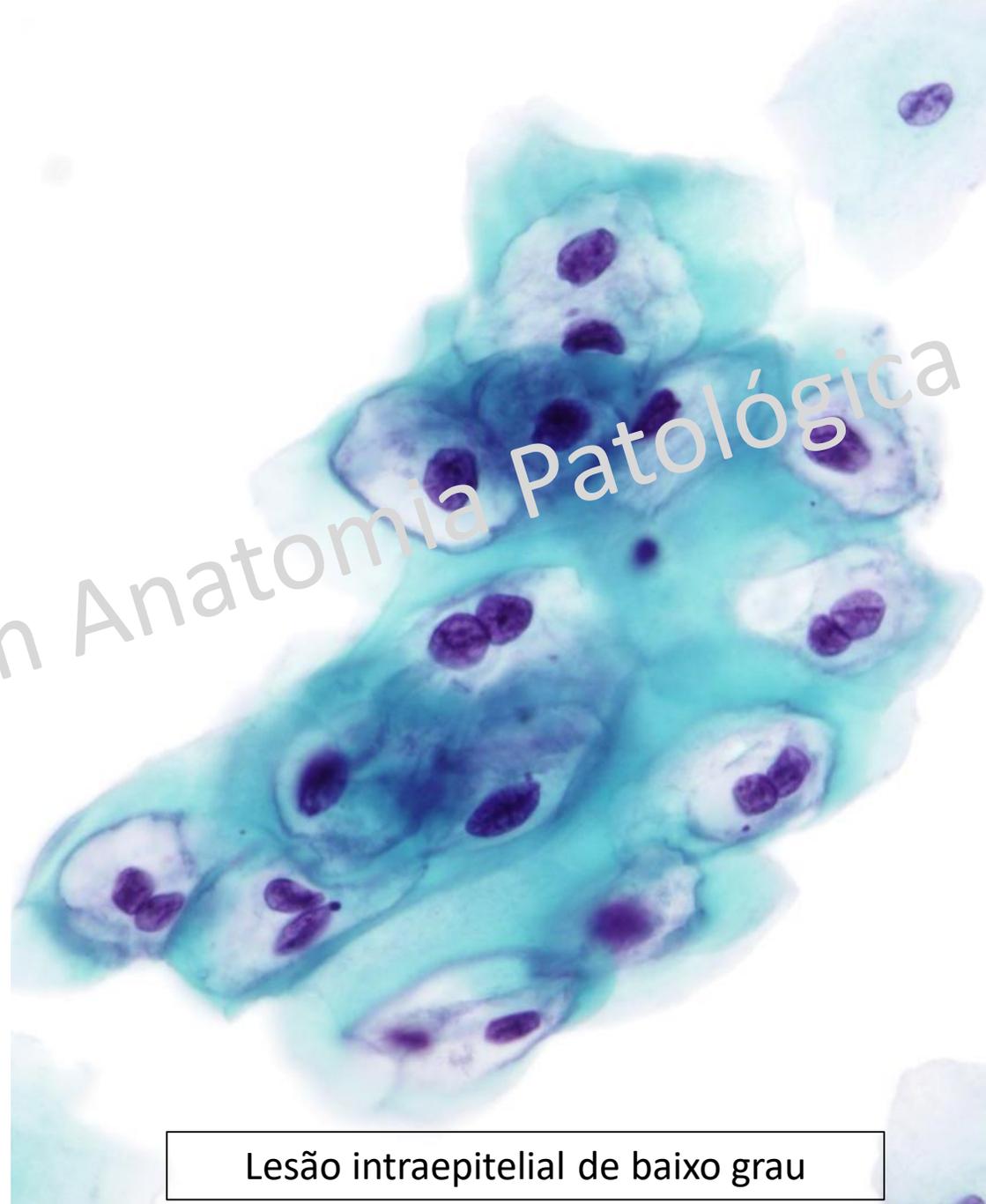
Sedimenta.
Formação e consultoria em Anatomia Patológica

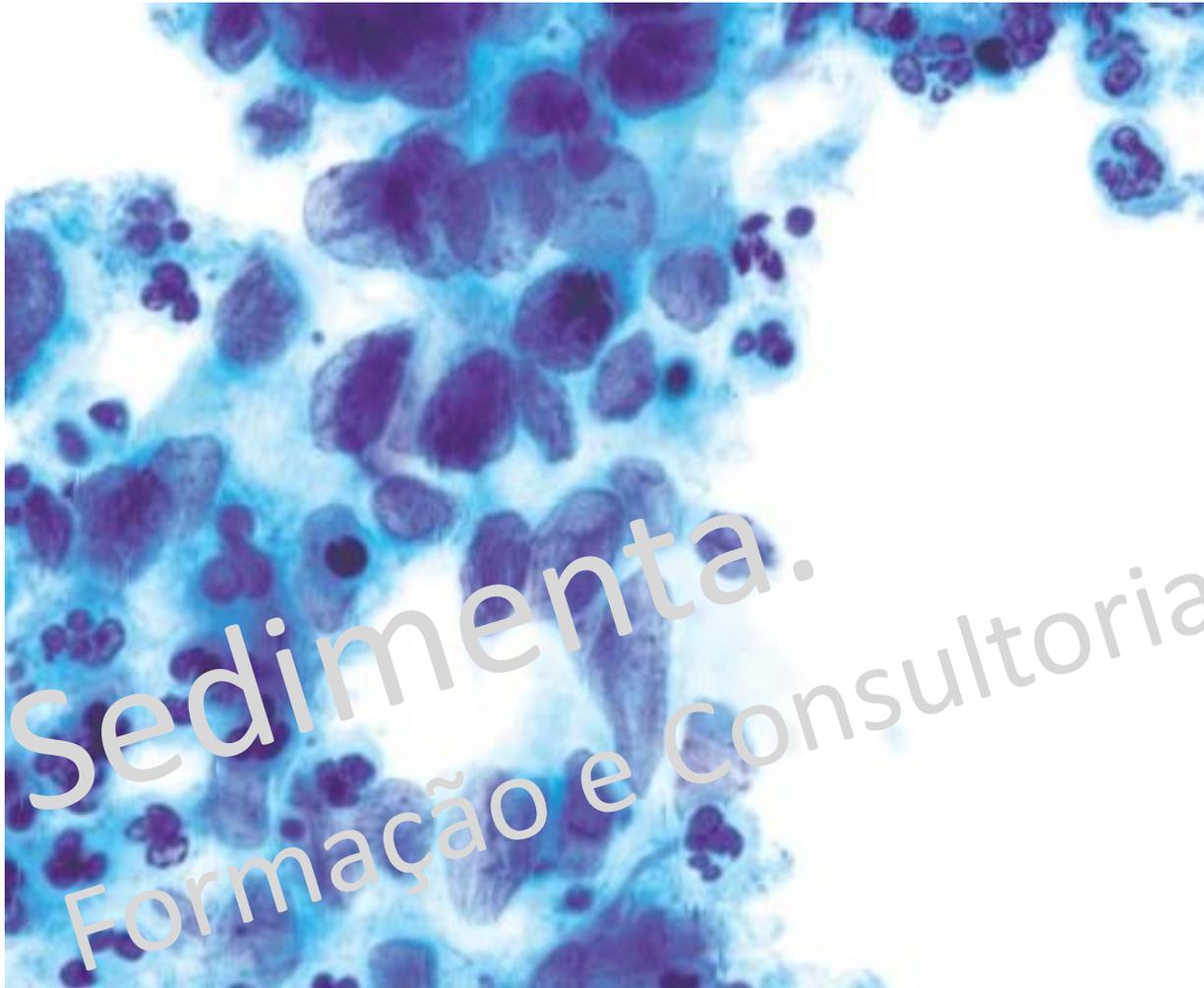
3 Pesquisa do vírus

- Testes moleculares
- Diversos métodos
- Extração de DNA
- PCR - amplificação e detecção

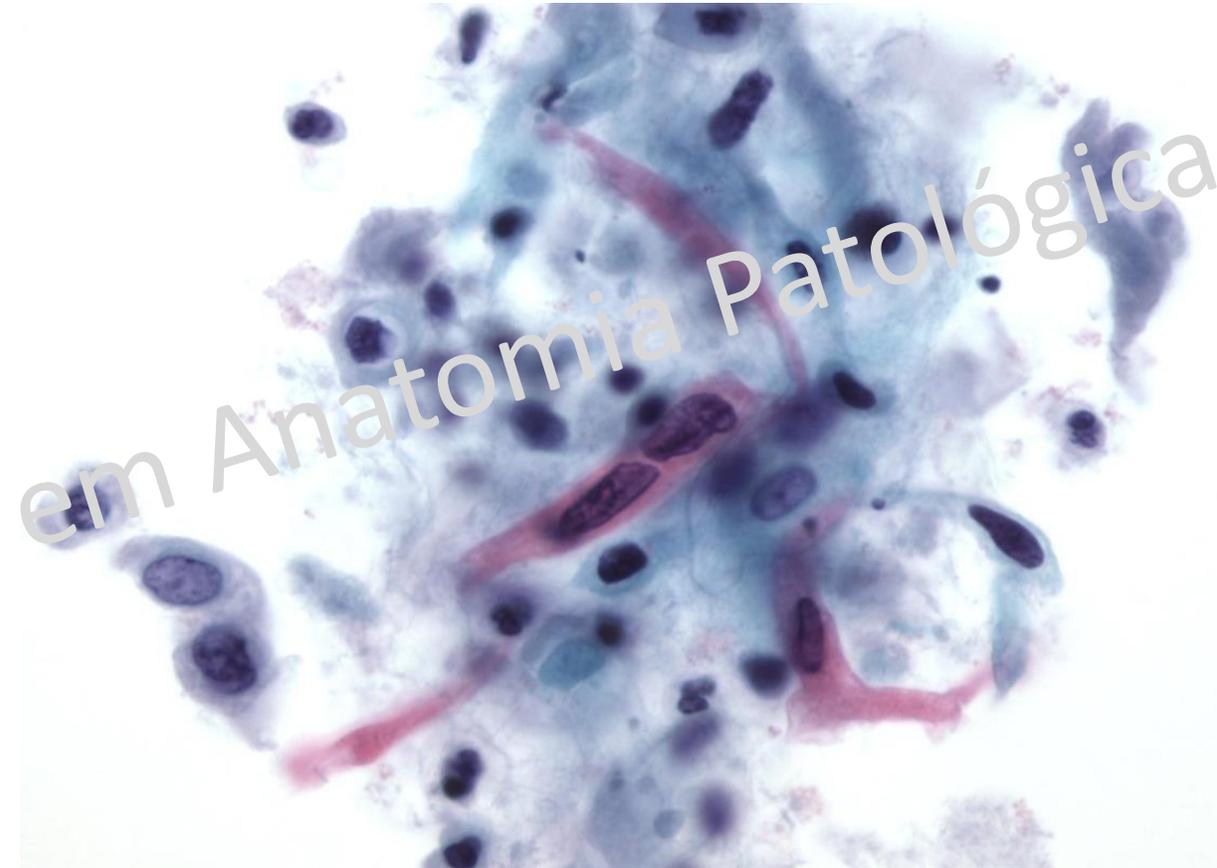
In house Real Time PCR







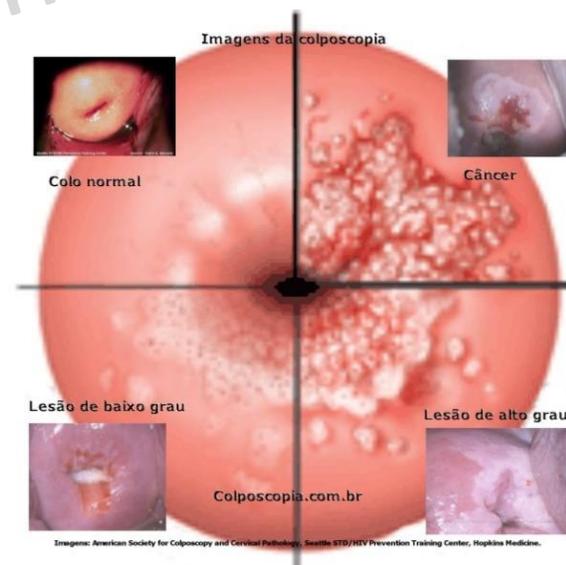
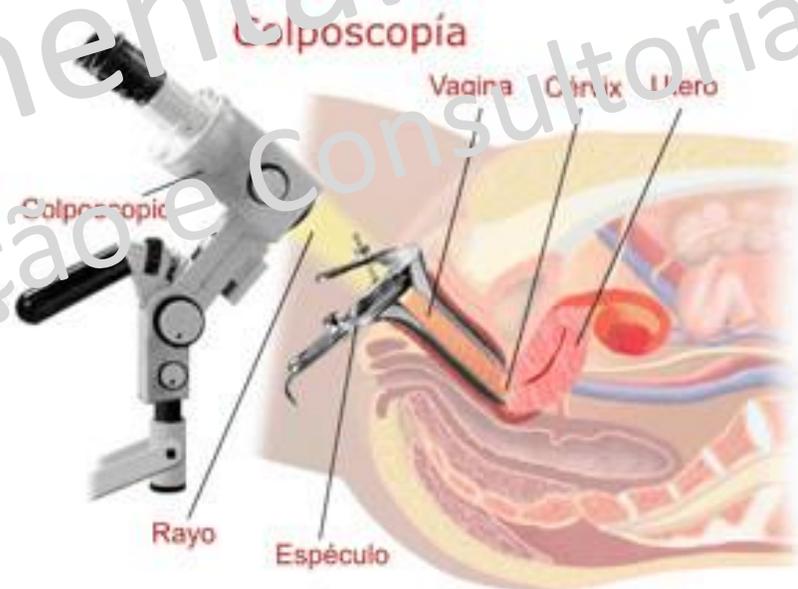
Lesão intraepitelial de alto grau



Carcinoma pavimento-celular

3 Vírus de alto risco e lesões

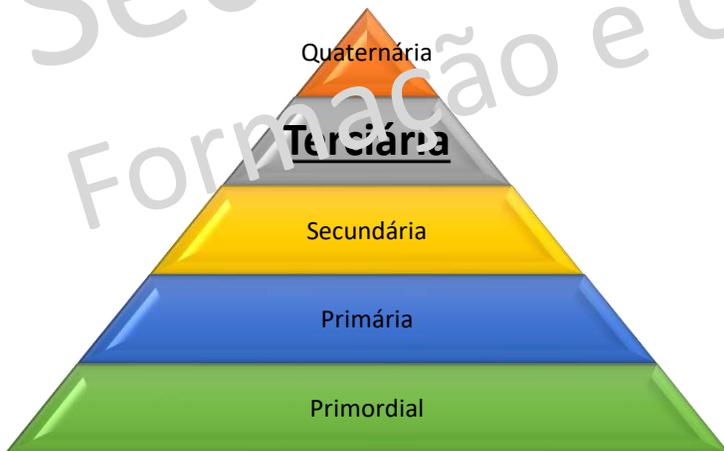
- Seguimento de **lesões pré-invasivas** e **invasivas**
- A **colposcopia** consiste numa observação direta da superfície do colo do útero, da vagina e vulva utilizando um colposcópio, que é um aparelho que inclui uma fonte de luz e uma lente binocular exterior, que permite obter imagens ampliadas



3 Prevenção Terciária

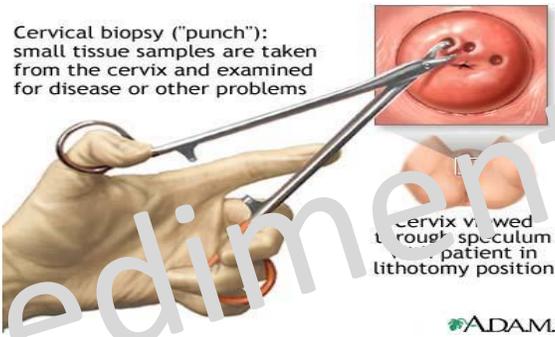
Seguimento das mulheres com rastreio positivo (HPV alto risco e/ou citologia)

- Diagnóstico
- Tratamento

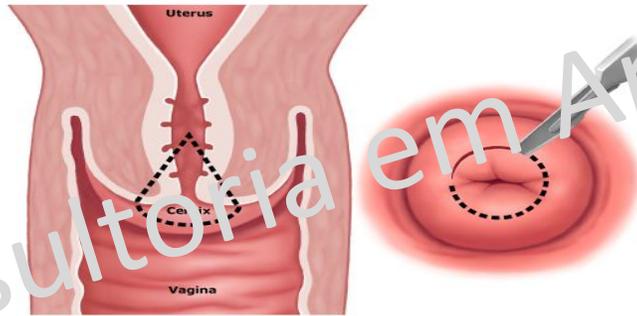


3 Prevenção terciária

O diagnóstico pode ser feito em:



Biópsia



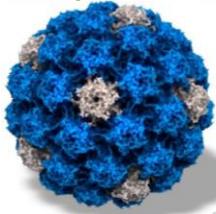
Conização



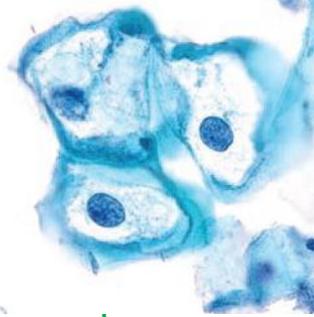
Curetagem

3 Prevenção terciária

Pesquisa do Vírus

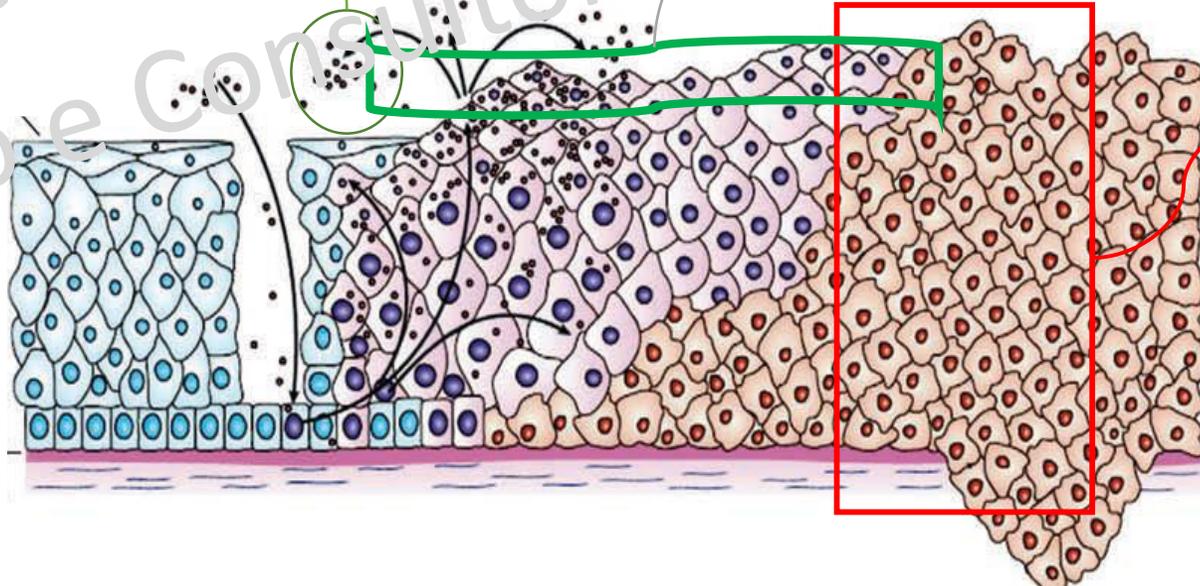


Testes moleculares (PCR, Captura híbrida...)



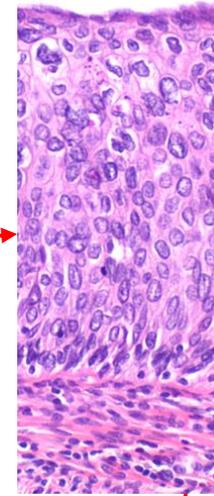
Alterações morfológicas - citologia

Rastreo de lesões



Alterações morfológicas - histologia

Diagnóstico e estadiamento da lesão



3 Prevenção terciária

Alguns tipos de tratamento:

- Tratamento destrutivo

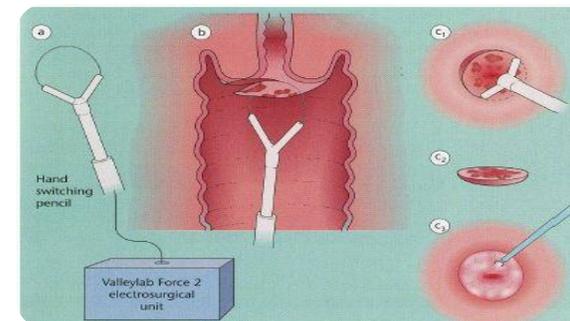
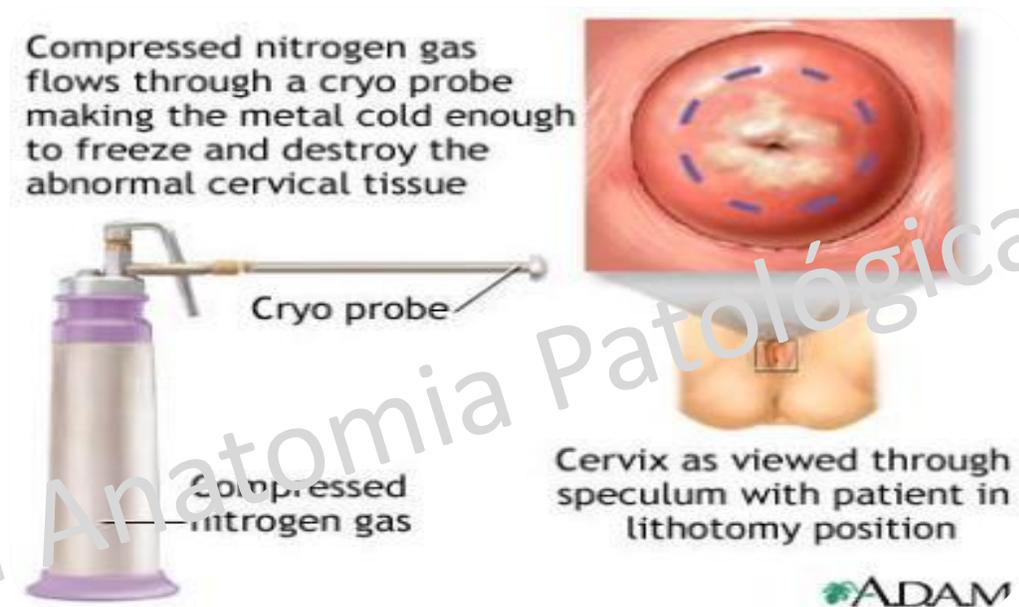
(Crioterapia, Eletrocoagulação, etc...)

- Tratamento excisional

(Ansa diatérmica, Conização)

- Cirurgia

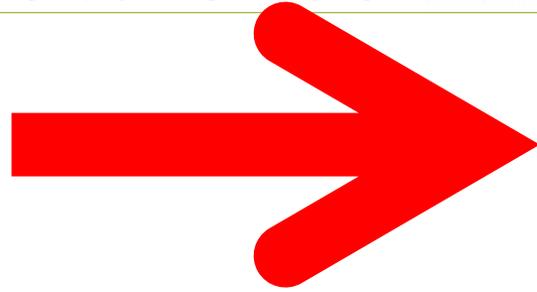
(Nos homens: lesões e verrugas são tratadas com procedimentos como cauterização, uso de pomadas, crioterapia e cirurgia a laser)



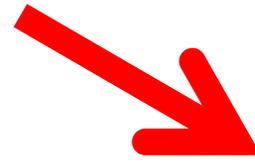
História natural da infecção por HPV



Média de 6-12 meses



Média de 6 a 24 meses



Média de 10 a 13 anos



Em mulheres jovens as infecções são temporárias e auto-limitadas:



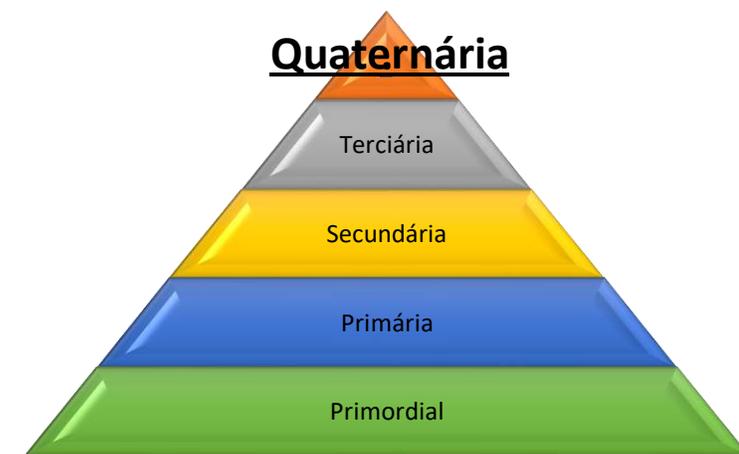
Infeção desaparece

Sedimenta.
Formação e Consultoria em Anatomia Patológica

3 Prevenção Quaternária

- Visa «evitar ou atenuar o excesso de intervencionismo médico» associado a atos médicos desnecessários ou injustificados;
- Pretende **capacitar os utentes ao fornecer-lhes a informação necessária e suficiente** para poderem tomar decisões autónomas, sem falsas expectativas, conhecendo as vantagens e os inconvenientes dos métodos diagnósticos ou terapêuticos propostos.

(Gérvas e Fernández, 2003)



3 Prevenção Quaternária

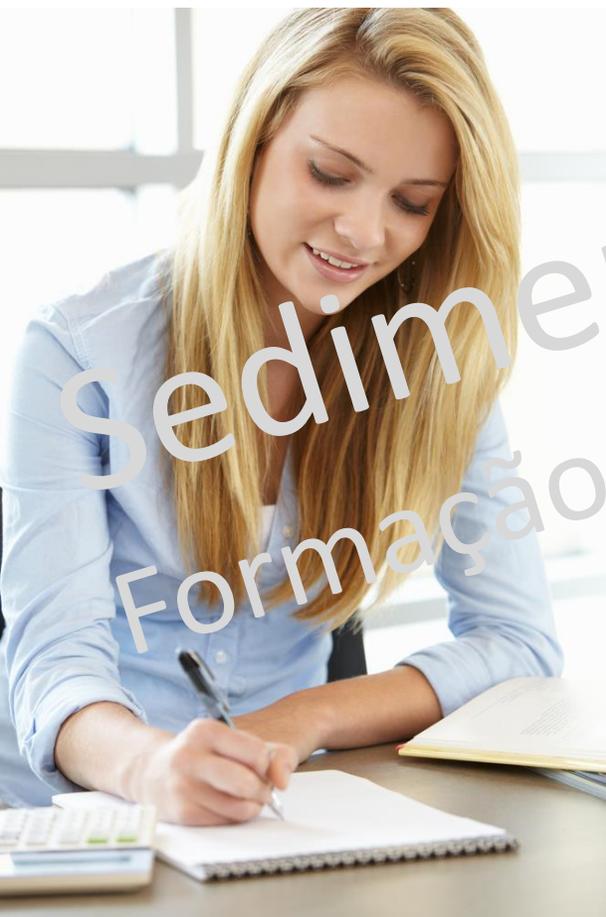
Pretende-se:

- Diminuição da dor
- Humanização
- Envolvimento da família





**Take
home message*



Considerações finais

- HPV não significa obrigatoriamente cancro
- Cancro do colo do útero é evitável
- Preservativo e vacina oferecem proteção mas é fundamental uma atitude responsável
- Em caso de sintomatologia procurar ajuda
- Passar a palavra para casa
- Não acontece só aos outros