

ASSOCIAÇÃO ENTRE ACHADOS HISTOLÓGICOS SUGESTIVOS DE LESÕES POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM ESPÉCIMES DE HEMORROIDECTOMIAS

Association among histological findings suggestive of Papilloma virus on hemorrhoidectomy specimens

Soraya Souto da SILVA, Gerson Suguiyama NAKAJIMA, Ricardo Alexandre GUIMARÃES, Flávia da Costa MOURÃO

Trabalho realizado no Laboratório de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, e Hospital Universitário Getúlio Vargas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

DESCRITORES: Papilomavírus humano. Hemorroidas. Condiloma acuminado.

Correspondência:
Soraya Souto da Silva
Email: sorayasouto@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 26/05/2015
Aceito para publicação: 20/08/2015

HEADINGS - Human papillomavirus. Hemorrhoids. Condylomata acuminata.

RESUMO – Racional: Muitas pesquisas foram direcionadas ao estudo da infecção do papilomavírus humano em região anal após a constatação de que é fator de risco para lesões precursoras e câncer anal. **Objetivo:** Estudar a associação existente entre achados histológicos sugestivos de lesões pelo vírus em espécimes de hemorroidectomias. **Métodos:** Foi realizado estudo de prevalência baseado em análise de laudos histopatológicos de hemorroidectomias com microscopia relatada para encontrar efeitos citopatológicos virais. Esses achados foram comparados aos laudos de condiloma acuminado anais que não possuíam relação com peças de hemorroidectomias para comparação de microscopia. **Resultados:** Dos 91 laudos de hemorroidectomias analisados, oito apresentaram achados sugestivos de efeitos citopatológicos virais, com presença de acantose irregular em 63%, coilócitos em 50% e os demais mostravam efeitos citopatológicos virais indiretos, como a hiperqueratose (38%), paraqueratose (25%) e papilomatose (13%). **Conclusão:** Este estudo não pôde concluir ou inferir que exista associação entre essas duas entidades patológicas.

ABSTRACT - Background - Many researchers studied human Papillomavirus infection in the anal area supposing it represents a risk factor for precursor lesions of anal cancer. **Aim:** To study the association between histological findings suggestive of injury by the virus in hemorrhoidectomy specimens. **Method:** Prevalence study was carried out based on histopathological analysis of hemorrhoidectomy specimens to find viral cytopathic effects. These findings were compared with anal condyloma acuminata that had no relationship with hemorrhoidectomy for microscopic comparison. **Results:** Of the 91 hemorrhoidectomies analyzed, eight had findings suggestive of viral cytopathic effects, with the presence of irregular acanthosis in 63%, koilocytes in 50% and other indirect viral cytopathic effects, such as hyperkeratosis (38%), parakeratosis (25%) and papillomatosis (13%). **Conclusion:** This study was unable to conclude that there is an association between these two pathologic entities.

INTRODUÇÃO

A infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) é a mais frequente doença sexualmente transmissível na mulher e no homem. Atualmente existem mais de 200 subtipos diferentes identificados, entre os quais mais de 100 estão completamente sequenciados geneticamente e mais de 120 com sequenciamento parcial. Cerca de 45 subtipos infectam o epitélio do trato anogenital masculino e feminino. Destes, 13 e 18 são considerados de alto risco oncogênico, principalmente os tipos 16 e 18, associados ao câncer anogenital e do trato aerodigestivo^{2,3,8,10}.

O HPV anal predomina em alguns grupos, como em pacientes portadores de prurido anal idiopático, com antecedentes de tratamento da forma clínica de HPV anal, com antecedentes de tratamento de HPV genital, que procuram os ambulatórios de doença sexualmente transmissível, HIV positivos, profissionais do sexo e com comportamento de risco para doença sexualmente transmissível. Todavia, esta doença também acomete pessoas que não pertencem a estes grupos e pode ser adquirida de outras formas, além da relação sexual^{2,6,7,8,10}.

A infecção do canal anal pelo HPV foi agora estabelecida como fator de risco para lesões precursoras anais e câncer anal. Apenas alguns poucos investigadores examinaram a prevalência e incidência dessa infecção anal, e os estudos têm sido limitados às populações infectadas pelo HIV e imunodeprimidos^{2,8,9,11}.

Ao exame histopatológico, a lesão por HPV revela coilocitose. Inicialmente descrita por Leopoldo Koss⁴, em 1956, consiste em células com núcleos picnóticos, contornados por extensos halos claros com volume geralmente superior ao citoplasma, visto em lâminas com microscopia óptica. A coilocitose constitui sinal patognomônico de infecção por HPV, servindo como base para os estudos de biologia molecular¹³.

Sabe-se, ainda, que o HPV pode manifestar-se como doença associada à lesão hemorroidária. Neste contexto, o exame histológico é muito importante devido a possibilidade de se descobrir que lesões clinicamente diagnosticadas como simples

processos hemorroidários podem estar associadas à diversas doenças, não apenas relacionadas ao HPV, mas também parasitoses, micoses, processos inflamatórios específicos e inespecíficos, doenças sexualmente transmissíveis ou carcinomas¹.

Dentre as doenças anais concomitantes às lesões hemorroidárias, ao exame proctológico constatou-se a presença de condilomas acuminados como a quinta mais frequente, sendo menos prevalente que a fissura anal, hipertrofia de papilas anais ou papilite, fístulas anais e hipotonia esfinteriana com incontinência anal parcial. A constatação da presença do HPV em hemorroidas foi bem superior, inclusive, aos casos simultâneos de tumores anais¹.

O objetivo deste estudo foi estudar a associação existente entre achados histológicos sugestivos de lesões pelo vírus em espécimes de hemorroidectomias.

MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil, pelo número de CAAE: 15573913.4.0000.5020. Trata-se de estudo transversal ou de prevalência da presença de HPV anal e de hemorroidas concomitantes. Os dados foram coletados de laudos de exames histopatológicos de operações proctológicas realizadas no período de 2003 a 2013. Foi investigada a presença de achados microscópicos sugestivos de HPV caracterizada por coilocitose, paraqueratose, núcleos picnóticos contornados por extensos halos claros com volume geralmente superior ao citoplasma em peças de hemorroidectomias.

Os critérios de inclusão foram: pacientes que realizaram exame histopatológico de espécimes de peças ou fragmentos cirúrgicos de operações proctológicas em caráter eletivo, de hemorroidectomias ou de condiloma acuminado. Os de exclusão foram pacientes que não se encaixam nos critérios acima citados e portadores de processos neoplásicos associados às hemorroidas.

A população alvo foi composta por todos os pacientes que realizaram exame histopatológico de espécimes cirúrgicas proctológicas no período com o intuito de realizar levantamento epidemiológico da correlação entre o desenvolvimento de lesões hemorroidárias e a presença do vírus HPV. As variáveis foram tabuladas e analisadas por meio de gráficos. As possíveis associações foram verificadas por meio do teste estatístico, considerando nível de 5% de significância. Os testes utilizados foram o qui-quadrado e o exato de Fisher.

RESULTADOS

Inicialmente foram selecionados 190 laudos histopatológicos de pacientes que obedeciam aos critérios de inclusão da pesquisa. A procedência das peças cirúrgicas foi de 81% do Hospital Universitário Getúlio Vargas e os demais de outros hospitais do SUS.

Dos 190 laudos selecionados, 153 eram de hemorroidectomias e 37 de condiloma acuminado. No entanto, 62 laudos de hemorroidectomias foram excluídos da pesquisa por não possuírem dados de microscopia; 15 de condiloma acuminado também foram excluídos pela ausência da descrição da microscopia. Assim, foram utilizados 91 laudos de hemorroidectomias e 22 de condiloma acuminado, totalizando 105 laudos. Dos 91 laudos de hemorroidectomias, oito possuíam achados sugestivos de lesões citopatológicas virais em sua microscopia, ou seja, 7,28% dos laudos analisados obedeceram à associação esperada pela pesquisa (Figura 1).

Nos oito laudos de hemorroidectomias que possuíam achados sugestivos de lesões citopatológicas virais (Figura 2), os achados microscópicos mais significativos que indicaram esta lesão foram: acantose (63%); células coilocíticas (50%);

hiperqueratose (38%); paraqueratose (25%); papilomatose (13%); núcleos hipertróficos, hiper cromáticos, perda de polaridade e célula com o citoplasma vacuolada (13%).

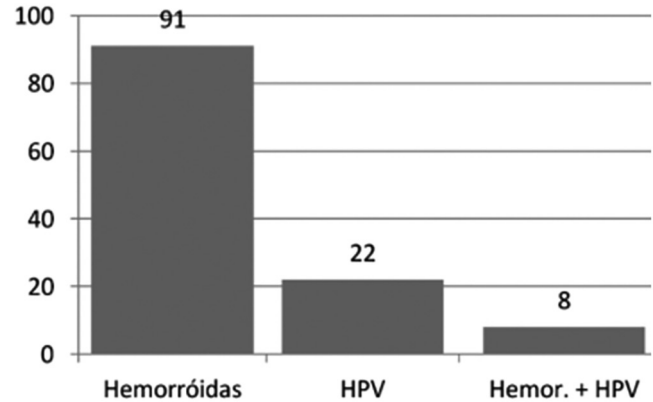


FIGURA 1 - Porcentagem das doenças encontradas nos laudos anatomopatológicos

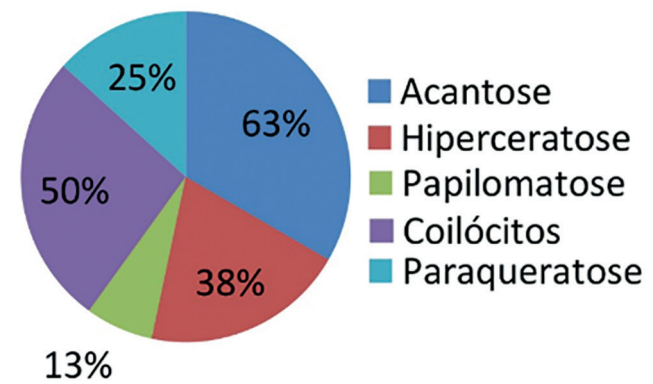


FIGURA 2 – Achados citopatológicos virais sugestivos de infecção por HPV em peças de hemorroidectomias

Para medir a associação entre as duas variáveis foi utilizado o teste exato de Fisher, que forneceu p muito baixo, menor que ; utilizando-se o nível de significância padrão de 0,05 pôde-se concluir que as duas variáveis possuem associação.

Nos 91 laudos de hemorroidectomias, os achados microscópicos mais exuberantes que caracterizaram o diagnóstico histológico foram: vasos congestionados (71%); vasos dilatados (53%); vasos ectasiados (36%); proliferação de tecido fibrovascular (35%); e vasos trombosados (7%).

Nos 22 laudos de condiloma acuminado do grupo de comparação, os achados microscópicos mais exuberantes que caracterizaram o efeito citopatológico viral foram: acantose (68%); hiperqueratose (55%); papilomatose (55%); células com citoplasma vacuolada (36%); coilócitos (32%); paraqueratose (27%); núcleos hipertróficos e halo perinuclear (23%); acantose irregular, núcleos hiper cromáticos e binucleação celular (18%); perda de polaridade celular (9%); núcleo vesiculoso (5%).

DISCUSSÃO

Para esta pesquisa, foi utilizado o desenho de estudo transversal ou de prevalência para que se pudesse analisar o grau de incidência e de associação entre essas duas entidades: hemorroidas e lesões anais por HPV.

Segundo Cruz et al.¹, achados microscópicos conclusivos de lesões virais por HPV puderam ser encontrados em 0,4% de exames histopatológicos de hemorroidectomias. Essa porcentagem de incidência do estudo realizado no ano de 2007 foi muito inferior àquela encontrada nesta pesquisa, com lesões

citopatológicas sugestivas de infecção viral por HPV em 7,28%.

Nos oito laudos que tiveram achados sugestivos de lesões citopatológicas virais em sua microscopia, 50% apresentaram células coilocitóticas, que são achados citomorfológicos clássicos de infecção por HPV^{8,12}; e além deste achado, a descrição da microscopia também relatou lesões celulares indiretas também consideradas clássicas na infecção por HPV, como a hiperqueratose (38%); paraqueratose (25%); papilomatose, núcleos hipertróficos, hiper cromáticos encontrados em 13% dos casos.

De acordo com Toro et al.¹², na análise microscópica de lâminas de HPV foram encontrados coilocitos em 69,1% dos casos, paraqueratose em 33,3% e hiperqueratose nuclear em 28%. Esses resultados estão de acordo com os dados encontrados nas peças de hemorroidectomias analisadas, praticamente com o mesmo percentual dos achados em microscopia em lâminas de HPV.

Nos 22 laudos do grupo de comparação que tiveram diagnóstico exclusivo de condiloma acuminado, os achados microscópicos mais significativos que caracterizaram o efeito citopatológico viral também estão de acordo com o estudo já citado¹¹, que classifica a presença de coilocitos e/ou disqueratocitos como descobertas citomorfológicas clássicas de infecção pelo HPV e que este vírus também pode induzir o aparecimento de alterações celulares indiretas como: binucleação, megalocariose, células de cromatina ligeiramente irregulares, hiperqueratose e paraqueratose, hiper cromasia nuclear e megalocitose.

Desse modo, o achado mais significativo de lesão citopatológica pelo HPV, que é considerada como a presença de coilocitos em microscopia óptica, foi encontrada em apenas 32% do grupo de comparação cujo diagnóstico foi de condiloma acuminado, e citado na microscopia de 50% dos laudos de hemorroidectomias que não possuíam diagnóstico de HPV.

Com base no resultado destes estudos, observa-se que o exame histopatológico pode ser ferramenta muito importante para que possam ser diagnosticados casos de lesões virais por HPV mesmo antes de sua manifestação clínica, a partir de cuidadosa avaliação em microscopia óptica de peças cirúrgicas e fragmentos de tecidos retirados da região anal^{5,7,8,9,10,11}.

Proporcionalmente, a co-existência de hemorroidas e achados microscópicos sugestivos de lesões citopatológicas virais foi observada a cada 11,37 casos de hemorroidas. Mesmo que a medida de associação calculada pelo teste exato de Fisher tenha fornecido p muito baixo, não se pôde concluir que existe associação entre as entidades, devido aos inúmeros vieses influenciando negativamente os resultados. Dentre eles, pode-se citar a falta de confirmação da presença de HPV nas peças de hemorroidectomias, uma vez que a análise da microscopia isoladamente não pode ser parâmetro diagnóstico para esta doença e, portanto, não pode ser incluído deliberadamente no grupo casos onde coexistem as duas doenças. Outro viés encontrado foi o de seleção, porque o número de laudos presente na comparação (laudos de condiloma acuminado isoladamente) foi muito menor do que o número de casos avaliados. Este viés aconteceu pelo fato de que o número de exames anatomopatológicos de hemorroidectomias é muito maior em relação aos de condiloma acuminado. O viés do observador também foi constatado no estudo, porque os laudos não foram analisados nem emitidos pelo mesmo médico patologista, e nem confirmados por outros patologistas.

Importante salientar que o objetivo desta pesquisa não foi o de atestar o HPV como precursor de lesões hemorroidárias, mesmo porque, o método de estudo epidemiológico escolhido foi o transversal ou de prevalência, que é analítico avaliando somente a distribuição da frequência de determinada doença em relação ao tempo. Este tipo de estudo permite apenas a

análise da associação entre dois eventos, capaz de mensurar a frequência em que os dois podem acontecer ao mesmo tempo, e se esta associação pode ser significativa; mas, não permite a avaliação etiológica do evento estudado.

O estudo de prevalência foi escolhido porque ele estima, de forma muito satisfatória, a proporção de expostos à determinada doença, na população; é bom para programar políticas de saúde pública com o objetivo de diagnóstico precoce de várias doenças.

O principal objetivo deste trabalho foi chamar atenção para a quantidade de casos subclínicos de HPV que podem deixar de ser diagnosticados precocemente pela simples falta de exames histopatológicos mais especializados que diferenciem outras lesões anais^{5,7,8}. Atestar a relação causal entre HPV e hemorroidas não foi o objetivo deste estudo.

CONCLUSÕES

Este estudo não pôde concluir ou inferir que exista associação entre lesões por papilomavírus humano em espécimes de hemorroidectomias.

REFERÊNCIAS

1. Cruz GMG, Santan JL, Almeida AS, Constantino JRM, Chamone BC, Ferreira RMRS, et al. Histopathologic Examination of Hemorrhoids: Review of 2.134 cases of Hemorrhoidectomy. *Rev Bras Coloproct* 2007; 27(3): 269-277.
2. Durães LC, Sousa JB. Câncer anorectal sexualmente transmissível: qual a correlação?. *Rev Col Bras Cir* 2010; 37 (4): 265-268.
3. Fedrizzi EN. Epidemiology of the genital HPV infection. *Rev Bras Pat Trato Gen Inf* 2011; 1(1): 3-8.
4. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytic atypia. *Ann N Y Acad Sci* 1956; 63: 1245-61.
5. Magi JC, Rodrigues MRS, Moreno WD, Fraga JBP, Costa ACL, Formiga GJS. A importância da anoscopia de alta resolução para o diagnóstico do papilomavírus humano anorectal na forma subclínica, das lesões anais intraepiteliais e do carcinoma "in situ" anal. *Rev Col Bras Cir* 2004; 31(1): 39-45.
6. Magi JC, Brito EMS, Grecco ETO, Pereira SMM, Formiga GJS. Prevalência de Papilomavírus Humano (HPV) Anal, Genital e Oral, em Ambulatório Geral de Coloproctologia. *Rev Bras Coloproct* 2006; 26(3): 233-238.
7. Manzione TS, Nadal SR, Calore EE, Nadal LRM, Manzione, CR. Local control of human papillomavirus infection after anal condylomata acuminata eradication. *Rev Col Bras Cir* 2014; 41(2): 87-91.
8. Nahas CSR, Silva-Filho EV, Pollara WM, Nahas SC. Rastreamento de lesões precursoras do carcinoma espinho-celular anal em indivíduos portadores do HIV. *ABCD, arq bras cir dig* 2011; 24(2): 168-172.
9. Nakajima GS, Santos RT, Alves VAF, Habr-Gama A. Carcinoma de ânus. Aspectos epidemiológicos, histológicos, imunohistoquímicos e por hibridização in situ. *ABCD, arq bras cir dig* 2001; 14(3): 133 – 138.
10. Picanço-Junior OM, Oliveira AL, Freire LT, Brito RB, Villa LL, Matos D. Association between human Papillomavirus and colorectal adenocarcinoma and its influence on tumor staging and degree of cell differentiation. *ABCD, arq bras cir dig* 2014; 27(3): 172-176.
11. Shvetsov YB, Hernandez BY, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L, et al. Duration and Clearance of Anal Human Papillomavirus (HPV) Infection among Women: The Hawaii HPV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2008; 48 (5): 536-546.
12. Toro LM, Meza AR, Sanchez ML, Mendez MT. Sinais citológicos não clássicos associados com a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em pacientes de Mérida, Venezuela. *Investigação Clínica* 2011; 52(2): 162-169.
13. Xavier SD, Filho IB, Lancellotti CLP. Prevalence of histological findings of Human Papillomavirus (HPV) in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma biopsies: preliminary study. *Rev Bras Otorrinol* 2005; 71(4): 510-524.