

CONSTATAÇÃO DO AUMENTO DOS ÍNDICES DAS LESÕES INTRAEPITELIAIS DE BAIXO GRAU NO COLO UTERINO

Camila dos Reis Santos¹, Jaquelynni Aparecida Couto¹, Diovanna de Oliveira¹, Fernanda Ribeiro Marins²

RESUMO

Sabe-se que o câncer de colo do útero está intimamente relacionado com a infecção pelo papiloma vírus humano. Todavia, vários elementos contribuem para o desenvolvimento de alterações celulares malignas. Portanto, é necessário identificar tais fatores para o câncer cervical em mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV.

Palavras-chave: Saúde da mulher, câncer do colo uterino, papiloma vírus humano

*¹Aluno do Curso de Biomedicina da Faculdade de São Lourenço – UNISEP

² Fisioterapeuta, doutora em Fisiologia e Farmacologia, Professora da Faculdade de São Lourenço-UNISEP, Rua Madame Schimidt, 90 - Federal, São Lourenço/ MG marinsfr@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A neoplasia do colo uterino ainda é um sério problema de saúde pública em nosso país. Desde a introdução da citologia oncótica cérvico-vaginal como método de rastreamento houve uma grande redução da mortalidade devido a esse tumor; apesar disso, os índices de mortalidade continuam não aceitáveis.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2006), o câncer do colo do útero é a terceira neoplasia mais comum entre as mulheres, sendo a quarta causa de morte por câncer, apesar de ser uma das poucas neoplasias que podem ser prevenidas. É uma doença de longa evolução, podendo ser

detectada em fases precoces. O pico de incidência do câncer do colo uterino ocorre em média 10 a 20 anos após a infecção pelo HPV. As estimativas da incidência de câncer no Brasil apontam a ocorrência de 19.260 casos novos de câncer do colo uterino para o ano de 2006.

A associação existente entre o papiloma vírus humano (HPV) e o carcinoma escamoso cervical estão sendo investigado há muitos anos. Hoje se sabe do papel central deste vírus na carcinogênese cervical e a afirmação de que não existe câncer do colo sem que o HPV se faça presente (PINTO et al., 2002; NICOLAU, 2003). A infecção do HPV foi reconhecida como a principal causa de câncer do colo uterino pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1992. O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre marcadores de estresse oxidativo, infecção por papilomavírus humano e lesões precursoras de câncer do colo do útero.

2. METODOLOGIA

O texto foi desenvolvido conforme uma revisão narrativa, de forma que não se objetivou o esgotamento da literatura disponível sobre os temas aqui abordados. Os portais acessados para embasamento teórico foram o Scientific Electronic Library (SciELO), PubMed. Foram utilizados artigos em língua portuguesa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No estudo realizado por Galão e colaboradores em 2005 foi visto que as concentrações de glutathiona total e oxidada de malondialdeído não diferiram significativamente ($p > 0,05$) entre mulheres com e sem lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau. Níveis de malondialdeído (8,02nmols / mL) foram quase cinco vezes maiores em papilomavírus humano positivo em comparação com mulheres negativas para papilomavírus humano (1,70nmols / mL), (diferença estatisticamente significativa; $p < 0,05$). Os níveis de malondialdeído não diferiram significativamente ($p > 0,05$) entre as mulheres positivas para papiloma humano e negativas para papilomavírus humano. Diferenças significativas ($p < 0,05$) nos níveis de glutathiona total entre as mulheres positivas para papiloma humano e negativo para papilomavírus humano (8,20 μg / mL e 1,47 μg / mL, respectivamente) foram limitadas. Os níveis de malondialdeído e glutathiona total foram significativamente associados à infecção pelo papilomavírus humano. No entanto, a falta de associações semelhantes com lesões escamosas sugere que o estresse

oxidativo por si só não explica as correlações com a carcinogênese cervical. Outros fatores podem estar envolvidos.

As diretrizes publicadas pelo INCA através do levantamento realizado no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2017 foram realizados 30.795 exames de citologia oncótica do colo uterino, sendo a prevalência de células escamosas atípicas (ASC) de 2,48%. Do total de exames do laboratório e após os critérios de exclusão, 1.120 exames mostraram resultados alterados conforme a Tabela 1. Dos 1.120 resultados alterados, 57,7% (n=647), idade média 35,4, foram positivos para células escamosas atípicas de significado incerto (ASC-US), e 8,7% (n=97), idade média 42,5, foram positivos para células escamosas atípicas que não permitem excluir uma lesão de alto grau (ASC-H). Das pacientes com exame inicial mostrando ASC, 42% (n=313) não realizaram exames de seguimento no laboratório estudado e 58% (n=431) continuaram com acompanhamento, sendo 86,7% (n=374) resultados de ASC-US e 13,3% (n=57) de ASC-H.

Das pacientes com acompanhamento verificamos que 36,4% (n=136) com ASC-US e 56,1% (n=32) com ASC-H fizeram exames de biópsia dirigida por colposcopia. O total de 10,2% (n=38) ASC-US e 14% (n=8) ASC-H realizou teste de biologia molecular por PCR para acompanhamento através do diagnóstico de HPV e 58,8% (n=220) ASC-US e 40,4% (n=23) ASC-H realizaram outros tipos de exames como repetição da citologia e/ou colposcopia.

Tabela 1 - Resultados citopatológicos alterados

1120	n	(%)	Idade média/DP*
ASC-US	647	57,7	35,4 ±12,8
ASC-H	97	8,7	42,5 ±13,0
Baixo grau	296	26,4	30,3 ±10,4
Alto grau	75	6,7	36,1 ±12,6
AGC	4	0,4	42,5 ±10,4
Carcinoma	1	0,1	37,0

DP = Desvio padrão. ASC-US: Células escamosas atípicas possivelmente não neoplásicas. ASC-H: Células escamosas atípicas onde não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau. AGC: Células glandulares atípicas

Os resultados do seguimento de biópsia e biologia molecular estão representados na Tabela 2. Do total de biópsias, 32,4% (n=44) de pacientes com ASC-US e 18,8% (n=6) ASC-H mostraram lesão intraepitelial escamosa de baixo grau com presença de alterações compatíveis com HPV; 14% (n=19) de ASC-US e 40,6% (n=13) de ASC-H mostraram lesão intraepitelial escamosa de alto grau com alterações compatíveis com HPV. A prevalência de HPV para ASC-US e ASC-H na histopatologia, não considerando as lesões associadas, foi de 46,4% (n=63) e 59,4% (n=19). Do total de pacientes com ASC

que realizaram o teste de biologia molecular 30,4% mostraram resultados positivos para algum tipo de HPV, sendo os mais prevalentes os subtipos de alto risco HPV16 e ou HPV18.

Tabela 2 - Resultados dos seguimentos de biópsia e de biologia molecular

	ASC		ASC-US		ASC-H	
	431		374		57	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Biópsia	168	39	136	36,4	32	56,1
LSIL/HPV	50	29,8	44	32,4	6	18,8
HSIL/HPV	32	19,0	19	14	13	40,6
Carcinoma	1	0,60	1	0,7	-	-
Normal	10	6,0	8	5,9	2	6,3
Cervicite, metaplasia	75	44,7	64	47,1	11	34,4
Biologia Molecular (PCR)	46	10,7	38	10,2	8	14
HPV 16	6	13,0	6	15,7	-	-
HPV 16/18	4	8,7	2	5,3	2	25
HPV <risco	4	8,7	3	7,9	1	12,5
Negativo	32	69,6	27	71,1	5	62,5

ASC = Células escamosas atípicas. ASC-US: Células escamosas atípicas possivelmente não neoplásicas. ASC-H: Células escamosas atípicas onde não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau. LSIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. HSIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau. HPV: Papilomavírus humano. PCR: Reação em cadeia da polimerase

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta breve revisão de literatura sobre o vírus HPV e o carcinoma cervical sugere que apesar do avanço nos conhecimentos, as taxas de câncer de colo de útero continuam altas o que se ocorre principalmente por ser uma patologia de evolução lenta, sem manifestação clínica no seu início e por se tratar de uma infecção de transmissão sexual. Em países como o Brasil, em que o seu combate depende quase que exclusivamente do exame citológico, é necessária a conscientização das mulheres para realizarem o exame de papanicolau regularmente buscando a detecção precoce do câncer, tendo em vista que milhares de mulheres já foram expostas ao vírus HPV, e necessitam de tratamento adequado evitando que a infecção não progrida para o carcinoma.

5. REFERÊNCIAS

- Galão AO, Lima LFR, Vettorazzi J, Mattos J C, Naud P. Prevalência e seguimento de exame citopatológico de colo uterino com atipias em células escamosas de origem indeterminada em um hospital universitário brasileiro. Revista HCPA. 2012;32(3):296-302.

2. Figueredo MC, Melo JJM, Segati KD. Prevalência de lesões precursoras para o câncer de colo do útero nas regiões do Brasil e sua relação com a cobertura do programa de rastreamento. *Femina*. 2014;42(6):296-302.
3. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero – INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2ª ed. rev. atual. – Rio de Janeiro; 2016.
4. INCA. Colo do Útero – HPV e câncer – Perguntas mais frequentes. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao. Acesso em: 1 maio. 2017.
5. Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villab LL, Prollac JC, Bozzetti MC. Identificação do Papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev. Saúde Pública*. 2002;36(1):95-100.
6. Hughes SA, Sun D, Gibson C, Bellerose B, Rushing L, Chen H, et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): human papillomavirus testing, ASCUS subtyping, or follow-up cytology? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):396-403.
7. Ayres ARG, Silva G. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. *Rev. Saúde Pública*. 2010; 44(5): 963-74.
8. Araújo RS. Citologia cervicovaginal passo a passo. 2ª edição. Rio de Janeiro: Di livros, 2012.
9. Gontijo RC, Derchain SFM, Roteli-Martins C, Sarian LOZ, Bragança JF, Zeferino LC, et al. Avaliação de Métodos Alternativos à Citologia no Rastreamento de Lesões Cervicais: Detecção de DNA-HPV e Inspeção Visual. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [online]. 2004; 26(4): 269-75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032004000400002>
10. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-9.
11. Dufloth RM, Vieira LF, Xavier JJC, Vale DB, Zeferino LC. Frequência de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) em mulheres grávidas e não grávidas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(5):229-32.
2. Lodi CTC, Lima MIM, Meira HRC, Souza OL, Lucena AAS, Guimarães MVMB, et al. Células escamosas atípicas cervicais: conduta clínica. *Femina*. 2012; Jan/Feb,40(1):37-42.
13. Lima DNO. Atlas de citopatologia ginecológica- Brasília: Ministério da Saúde. 2012;204.

14. Teixeira LO, Vieira VC, Germano FN, Gonçalves CV, Soares MA, Martinez AMB. Prevalência dos tipos de Papilomavírus Humano em mulheres. *Medicina Ribeirão Preto*, 49(2):116-23, 2016.
15. Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia – Células escamosas atípicas ALTS – ASCUS/LSIL triage study. [acesso em 29 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://colposcopiasp.org.br/celulas-escamosas-atipicas-alts-ascuslsil-triage-study/>.
16. Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. 3. ed. Switzerland; 2015.
17. Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, Langsfeld E, Robertson M, Castle PE; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: A population-based study of opportunistic cervical screening in the United States. *Int J Cancer*. 2014;135(3):624-34.
18. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology correlation with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology diagnoses: An argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for LSIL. *Diagn Cytopathol*. 1999;21(4):292-5.
19. Yarandi F, Mood NI, Mirashrafi F, Eftekhar Z. Colposcopic and histologic findings in women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44(6):514-6.
20. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120 -9.
21. Rowe LR, Aldeen W, Bentz JS. Prevalence and typing of HPV DNA by hybrid capture II in women with ASCUS, ASC-H, LSIL, and AGC on ThinPrep® Pap tests. *Diagn Cytopathol*. 2004 Jun;30(6):426-32.
22. Sherman ME, Castle PE, Solomon D. Cervical cytology of atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion(ASC-H): characteristics and histologic outcomes. *Cancer*. 2006;108(5):298-305.
23. Di Loreto CE, Alves VAF. *Patologia das Lesões Relacionadas ao HPV no Trato Anogenital*. In: Bibbo M. & Moraes Filho A. *Lesões Relacionadas à Infecção por HPV no Trato Anogenital*, Revinter. 1ª. ed. Rio de Janeiro; 1998.

24. Godoy AEG. Expressão da p16 ink4 em lesões precursoras de baixo grau do carcinoma escamoso do colo uterino – estudo prospectivo de seguimento. Análise da expressão gênica. Caxias do Sul. Tese [doutorado em biotecnologia] – Universidade de Caxias do Sul, 2010.

25. Moarcas M, Georgescu IC, Moarcas R, Badea M, Cîrstoiu M. HPV-DNA testing for patients with ASC-US helps identify the women who have a high risk for precancerous cervical lesions. J Med Life. 2014;7 Spec No. 3:78-80.

26. Smith AE, Sherman ME, Scott DR, Tabbara SO, Dworkin L, Olson J, et al. Review of the Bethesda System atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears. Cancer. 2000;90(4):201-6.