

## **Câncer de colo uterino: fisiopatologia, manifestações clínicas e principais fatores de risco associados à patogênese**

**Cervical cancer: pathophysiology, clinical manifestations and main risk factors associated with pathogenesis**

**Cáncer de cuello uterino: fisiopatología, manifestaciones clínicas y principales factores de riesgo asociados a la patogenia**

Recebido: 10/08/2022 | Revisado: 21/08/2022 | Aceito: 22/08/2022 | Publicado: 30/08/2022

**Ítalo Íris Boiba Rodrigues da Cunha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-7887>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: [italoboiba@hotmail.com](mailto:italoboiba@hotmail.com)

**Amanda Camargo Vasconcelos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6597-5234>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: [amandacvasconcelos@hotmail.com](mailto:amandacvasconcelos@hotmail.com)

**Bárbara Ferreira de Brito**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0520-0330>

Centro Universitário de Goiatuba, Brasil

E-mail: [advbarbarabrito@gmail.com](mailto:advbarbarabrito@gmail.com)

**Bárbara Queiroz de Figueiredo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: [barbarafigueiredo@unipam.edu.br](mailto:barbarafigueiredo@unipam.edu.br)

**Camilla Ariete Vitorino Dias Soares**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4224-480X>

Universidade Nove de Julho, Brasil

E-mail: [bdracamillasoares@uni9.edu.br](mailto:bdracamillasoares@uni9.edu.br)

**Dainin Louise Ribeiro Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4132-9019>

Faculdade Santa Rita de Cássia, Brasil

E-mail: [dayg-thinha@hotmail.com](mailto:dayg-thinha@hotmail.com)

**Isadora Queiroz Presot**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1117-1211>

Centro Universitário Euroamericano, Brasil

E-mail: [presotisadora@gmail.com](mailto:presotisadora@gmail.com)

**Mariana Tainá Oliveira de Freitas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5873-9957>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: [marianatainafreitas@gmail.com](mailto:marianatainafreitas@gmail.com)

**Paula Ribeiro Caldas Nogueira Marques**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0914-3548>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: [paularcaldas7@gmail.com](mailto:paularcaldas7@gmail.com)

**Luciana de Almeida França**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3793-0274>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: [franca@unipam.edu.br](mailto:franca@unipam.edu.br)

### **Resumo**

As infecções genitais por HPV são extremamente comuns, sendo a maioria é assintomática e não causa qualquer alteração do tecido, não sendo, conseqüentemente, detectadas no exame colpocitopatológico. Quando ocorrem, os sintomas mais comuns são sangramento vaginal anormal, sangramento após relação sexual e secreção vaginal (líquida, mucosa, com mau cheiro ou até mesmo purulenta). A prevalência do HPV nos esfregaços cervicais em mulheres com resultados normais no exame tem seu pico entre as idades de 20 e 24 anos, uma relação que tem conexão com o início da atividade sexual, enquanto a subsequente diminuição na prevalência reflete a aquisição de imunidade e a preferência por relações monogâmicas com a idade. Assim, baixa escolaridade, idade avançada, obesidade, tabagismo e baixa condição socioeconômica estão relacionados independentemente com taxas menores de

rastreamento para câncer de colo uterino. Ademais, o início de atividade sexual com pouca idade, que aumenta a exposição ao risco de infecção por HPV, além da imunossupressão, a multiparidade e o uso prolongado de contraceptivos orais de estrogênio são fatores associados ao desenvolvimento do câncer uterino cervical.

**Palavras-chave:** HPV; Câncer de colo uterino; Colpocitopatológico.

#### **Abstract**

Genital HPV infections are extremely common, most of them are asymptomatic and do not cause any tissue alteration, and consequently are not detected in the Pap smear test. When they do occur, the most common symptoms are abnormal vaginal bleeding, bleeding after sexual intercourse, and vaginal discharge (liquid, mucous, foul-smelling, or even purulent). The prevalence of HPV in cervical smears in women with normal test results peaks between the ages of 20 and 24 years, a relationship that is connected with the onset of sexual activity, while the subsequent decrease in prevalence reflects the acquisition of immunity and the preference for monogamous relationships with age. Thus, low education, advanced age, obesity, smoking and low socioeconomic status are independently related to lower rates of cervical cancer screening. In addition, the initiation of sexual activity at a young age, which increases exposure to the risk of HPV infection, in addition to immunosuppression, multiparity and prolonged use of estrogen oral contraceptives are factors associated with the development of uterine cervical cancer.

**Keywords:** HPV; Cervical cancer; Colpocytopathological.

#### **Resumen**

Las infecciones genitales por VPH son extremadamente comunes, la mayoría de ellas son asintomáticas y no provocan ninguna alteración tisular, por lo que no se detectan en el Papanicolaou. Cuando ocurren, los síntomas más comunes son sangrado vaginal anormal, sangrado después de las relaciones sexuales y flujo vaginal (líquido, mucoso, maloliente o incluso purulento). La prevalencia de VPH en frotis de cuello uterino en mujeres con prueba normal alcanza su punto máximo entre las edades de 20 y 24 años, relación que está relacionada con el inicio de la actividad sexual, mientras que la disminución posterior de la prevalencia refleja la adquisición de inmunidad y la preferencia por relaciones monógamas con la edad. Por lo tanto, la baja educación, la edad avanzada, la obesidad, el tabaquismo y el bajo nivel socioeconómico se relacionan de forma independiente con tasas más bajas de detección del cáncer de cuello uterino. Además, el inicio de la actividad sexual a una edad temprana, lo que aumenta la exposición al riesgo de infección por VPH, además de la inmunosupresión, la multiparidad y el uso prolongado de anticonceptivos orales de estrógeno son factores asociados al desarrollo de cáncer de cuello uterino.

**Palabras clave:** VPH; Cáncer de cuello uterino; Colpocitopatológico.

## **1. Introdução**

HPV é a sigla em inglês para Papilomavírus Humano (Human Papiloma Virus). Os HPV são vírus capazes de infectar a pele ou as mucosas (Carvalho et al., 2018). Existem mais de 150 tipos diferentes de HPV, dos quais 40 podem infectar o trato genital. Destes, 12 são de alto risco e podem provocar cânceres em colo do útero, vulva, vagina, pênis, ânus e orofaringe e outros podem causar verrugas genitais. Há 15 HPVs de alto risco atualmente identificados, mas o HPV-16 sozinho representa quase 60% dos casos de câncer cervical, e o HPV-18, outros 10% dos casos; outros tipos de HPV contribuem individualmente para menos do que 5% dos casos. Os HPVs de alto risco também estão associados nos carcinomas de células escamosas que surgem em muitos outros locais, incluindo a vagina, a vulva, o pênis, ânus, tonsilas palatinas e outros locais da orofaringe (Carneiro et al., 2019; Brasil, 2021).

As infecções genitais por HPV são extremamente comuns, sendo a maioria é assintomática e não causa qualquer alteração do tecido, não sendo, conseqüentemente, detectadas no exame colpocitopatológico. A prevalência do HPV nos esfregaços cervicais em mulheres com resultados normais no exame tem seu pico entre as idades de 20 e 24 anos, uma relação que tem conexão com o início da atividade sexual, enquanto a subsequente diminuição na prevalência reflete a aquisição de imunidade e a preferência por relações monogâmicas com a idade. A maioria das infecções por HPV é transitória e eliminada pela resposta imunológica no decorrer de meses. Em média, 50% das infecções por HPV são eliminadas dentro de 8 meses e 90% são eliminadas dentro de 2 anos. A duração da infecção é relacionada ao tipo de HPV; em média, as infecções com alto risco de HPV duram mais que as infecções com HPVs de baixo risco oncogênico (13 meses contra 8 meses, respectivamente). A infecção persistente aumenta o risco de desenvolvimento das lesões precursoras do colo uterino e do carcinoma subsequente (Beghini et al., 2016; Beltrami et al., 2017).

As infecções por HPV são transmitidas principalmente pelo contato direto da pele ou membranas mucosas com uma lesão infectada. Infecção genital por HPV é tipicamente contraída através do intercuro sexual, embora contato genital não insertivo, contato orogenital e contato manual-genital também sejam possíveis vias de transmissão. Além disso, há transmissão perinatal de HPV genital à boca e trato respiratório superior de recém-nascidos a partir de mães infectadas. Na infecção não genital por HPV, o contato pessoal de pele com pele também desempenha um papel principal, enquanto que nas verrugas plantares a transmissão por fômites a partir de superfícies úmidas provavelmente constitui uma fonte importante de infecção. Tanto a infecção genital quanto a não genital podem ser transmitidas para novos locais por autoinoculação (Carvalho et al., 2011).

O câncer de colo do útero tem diminuído em países desenvolvidos desde o início dos programas de rastreamento citológico, embora cerca de 11.000 casos e 4.000 mortes ainda ocorram nos Estados Unidos anualmente. Entretanto, a doença é um problema importante no mundo em desenvolvimento, onde o rastreamento é limitado, e é o segundo câncer mais comum em mulheres em todo o mundo, com uma estimativa de 490.000 casos anualmente. A infecção por HPV não genital é mais normalmente reconhecida como verrugas comuns e plantares, especialmente em crianças e adolescentes, nos quais têm sido relatadas taxas de prevalência de 3 a 20%. Todos os tipos e manifestações de infecção HPV são mais comuns em pessoas com imunidade celular prejudicada, como aquelas com vírus de imunodeficiência humana (HN) ou que estão recebendo terapia imunossupressora (Brasil, 2021; Morais et al., 2021).

Segundo Beghini et al. (2016), é citada como a segunda neoplasia mais prevalente nas mulheres, sendo também, a segunda maior causadora de mortes nesse público no Brasil, sendo superada apenas pela neoplasia da mama. Esses números alarmantes de mortalidade estão diretamente relacionados ao diagnóstico tardio da doença, o qual, pode estar relacionado aos mais diversos fatores, podendo citar: dificuldade de acesso da população aos serviços de prevenção e dificuldades dos gestores em estabelecer ações que envolvam os vários níveis de atenção, integrando promoção, prevenção, diagnóstico e tratamento.

Para o Brasil, estimam-se 16.370 casos novos de câncer do colo do útero para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a terceira posição. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o primeiro mais incidente na Região Norte (25,62/100 mil). Nas Regiões Nordeste (20,47/100 mil) e Centro-Oeste (18,32/100 mil), ocupa a segunda posição mais frequente; enquanto, nas Regiões Sul (14,07/100 mil) e Sudeste (9,97/100 mil), ocupa a quarta posição (Brasil, 2021).

A aquisição da infecção começa brevemente após o início da vida sexual, com uma incidência estimada entre 40% e 60%, de pelo menos um tipo, no período de dois anos após a iniciação sexual (Sá et al., 2019). Os fatores de risco de infecção incluem variáveis relacionadas à provável exposição (idade mais jovem, maior número de parceiros recentes e ao longo da vida e o número de parceiros dos parceiros sexuais), à suscetibilidade (como a ausência de circuncisão no homem), e à ausência de fatores de prevenção (como a falta de uso consistente de preservativos ou imunização). A maioria das infecções é assintomática e desaparece sem tratamento (Beghini et al., 2016). Desse modo, o objetivo deste estudo foi evidenciar aspectos fisiopatológicos do câncer de colo uterino, bem como as manifestações clínicas e principais fatores de risco associados à patogênese.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão narrativa da literatura, que buscou evidenciar aspectos fisiopatológicos do câncer de colo uterino, bem como as manifestações clínicas e principais fatores de risco associados à patogênese. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, no mês de junho de 2022. Para a busca das obras

foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em português: "*HPV*", "*câncer de colo uterino*", "*fisiopatologia*", "*manifestações clínicas*", "*fatores de risco*". Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2007 a 2022, em português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam nesse idioma, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não se relacionassem com o objetivo do estudo. Assim, totalizaram-se 15 artigos científicos para a revisão narrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Fisiopatologia

Os HPV's infectam as células basais imaturas do epitélio escamoso em áreas de ruptura epitelial ou células escamosas metaplásicas imaturas presentes na junção escamocolunar e não infectam as células superficiais escamosas maduras que recobrem a ectocérvice, a vagina e a vulva. O estabelecimento da infecção por HPV nesses locais requer lesão do epitélio superficial, permitindo o acesso do vírus às células imaturas da camada basal do epitélio. O colo uterino, com suas áreas relativamente grandes de epitélio escamoso metaplásico imaturo, é particularmente vulnerável à infecção por HPV, quando comparado, por exemplo, com a pele e a mucosa da vulva, que são recobertas por células escamosas maduras. Essa diferença na suscetibilidade epitelial à infecção por HPV explica a acentuada diferença na incidência de cânceres relacionados a HPV originados em diferentes locais, e explica a alta frequência de câncer cervical em mulheres ou câncer anal em homens homossexuais, e a frequência relativamente baixa de cânceres vulvar e peniano (Mistura et al., 2011).

A capacidade de o HPV agir como carcinógeno depende das proteínas virais E6 e E7, que interferem na atividade das proteínas supressoras de tumores, 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. Normalmente, 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. 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 (Soares et al., 2010).

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 pelo 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 HPV's 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 (Carvalho et al., 2010).

Outro fator que contribui para a transformação maligna pelo HPV é o estado físico do vírus. O DNA viral está integrado no genoma da célula hospedeira na maioria dos cânceres. Essa configuração aumenta a expressão dos genes E6 e E7, e também pode desregular os oncogenes próximos aos locais de inserção viral, como o MYC. Em contraste, o DNA viral é extracromossômico (epissomal) nas lesões precursoras associadas com os HPV's de alto risco e nos condilomas associados com os HPV's de baixo risco (Carvalho et al., 2010).

Ainda que o HPV tenha sido estabelecido firmemente como uma causa habitual de câncer cervical, não é suficiente para causar câncer. Essa conclusão é apoiada pelo fato de que uma alta porcentagem de mulheres jovens é infectada por um ou mais tipos de HPV durante seus anos reprodutivos, mas apenas algumas desenvolvem câncer. Dessa forma, outros fatores

como a exposição a cocarcinógenos e o estado imune do hospedeiro influenciam se uma infecção por HPV regride ou persiste, e, enfim, evolui para um câncer (Mistura et al., 2011).

Como mencionado, várias lesões precursoras de alto grau de infecção por HPV não progridem para câncer invasivo. A progressão de displasias cervicais para câncer do colo do útero tem sido atribuída a diversos fatores, como estado imune e hormonal ou coinfeção com outros agentes sexualmente transmissíveis. Mais recentemente, as mutações adquiridas somaticamente no gene supressor de tumor LKB1 foram identificadas em mais de 20% dos cânceres cervicais (Carvalho et al., 2010).

### 3.2 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da infecção por HPV dependem da localização das lesões e do tipo de vírus. Em geral, as verrugas comuns ocorrem nas mãos e são evidenciadas por pápulas exofíticas e hiperkeratóticas da cor da pele ou castanhas. As verrugas plantares podem ser muito dolorosas e é possível diferenciá-las dos calos desbastando sua superfície para revelar os capilares trombosados. As verrugas planas são mais comuns nas crianças e ocorrem na face, no pescoço, no tórax e nas superfícies flexoras dos antebraços e das pernas. Já as verrugas anogenitais desenvolvem-se na pele e nas superfícies mucosas da genitália externa e das regiões perianais. Nos homens circuncidados, as verrugas são encontradas mais comumente no corpo do pênis e as lesões ocorrem frequentemente no meato uretral e podem estender-se em direção proximal (Eduardo et al., 2007).

O coito anal receptivo predispõe os homens e as mulheres a desenvolver verrugas perianais, mas algumas dessas lesões aparecem sem história desse tipo. Nas mulheres, as verrugas aparecem primeiramente no introito posterior e nos lábios vaginais adjacentes, em seguida, as lesões espalham-se para outras partes da vulva e frequentemente acometem a vagina e a cérvix. Nos dois sexos, as verrugas externas sugerem a existência de lesões internas; contudo, as lesões internas podem ocorrer sem verrugas externas, principalmente nas mulheres (Oliveira et al., 2010).

O diagnóstico diferencial das verrugas anogenitais inclui condiloma plano da sífilis secundária, molusco contagioso, papilomatose hirsutoide (pápulas penianas peroladas), fibroepiteliomas e várias neoplasias mucocutâneas benignas e malignas. A papilomatose respiratória das crianças pequenas, que pode ser fatal em alguns casos, evidencia-se por rouquidão, estridor ou insuficiência respiratória. Nos adultos, essa doença geralmente é mais branda. Os pacientes imunossuprimidos, principalmente os que foram submetidos a transplantes de órgãos, comumente desenvolvem lesões semelhantes às da pitíriase versicolor, das quais foram extraídos DNA de vários tipos de HPV. Em alguns casos, essas lesões parecem sofrer transformação maligna (Souza et al., 2016).

Os pacientes infectados pelo HIV frequentemente também são infectados por tipos incomuns de HPV, comumente têm manifestações clínicas graves da infecção por estes últimos vírus e encontram-se sob risco mais alto de desenvolver displasias cervical e anal, assim como câncer invasivo. Nos pacientes infectados pelo HIV, a doença causada pelo HPV pode ser causada por vários tipos, é difícil de tratar e comumente recidiva. A epidermodisplasia verruciforme é uma doença autossômica recessiva rara que se caracteriza pela impossibilidade de controlar a infecção pelo HPV. Em geral, os pacientes estão infectados por tipo-específicos desse vírus (isto é, tipos que acometem apenas esses grupos) e frequentemente desenvolvem cânceres espinocelulares cutâneos, principalmente nas áreas expostas ao sol. As lesões são semelhantes às verrugas planas, ou consistem em máculas semelhantes às da pitíriase versicolor (Santos et al., 2009).

As complicações das verrugas incluem prurido e sangramentos em alguns casos. Em casos raros, as verrugas desenvolvem infecções secundárias por bactérias ou fungos. As massas volumosas de verrugas podem causar problemas mecânicos como obstrução do canal de parto ou das vias urinárias. As displasias da cérvix uterina geralmente são assintomáticas, até que se formem carcinomas bem desenvolvidos. Os pacientes com doença anogenital associada ao HPV

podem ter sintomas psicológicos graves causados pela ansiedade e pela depressão motivadas por esta condição (Santos et al., 2009).

A maioria das infecções genitais por HPV não produz lesões reconhecidas e permanece subclínica, detectada apenas por testes de DNA de HPV. As verrugas ano genitais são crescimentos papilomatosos que ocorrem em toda a pele e mucosa anogenital, geralmente em locais de atrito. Verrugas perianais, que são muito mais comuns em pessoas com histórico de intercurso anal, são muitas vezes associadas com verrugas intra-anais, mas podem ocorrer sem esse contato, presumivelmente por autoinoculação. As verrugas podem variar de lesões planas ou papulares ao clássico condiloma acuminado pedunculado em forma de couve-flor (Vale et al., 2010).

Geralmente, elas são causadas por tipos de baixo risco (> 90% são devidas ao HPV 6 ou 11), embora verrugas causadas por tipos de alto risco ou múltiplos tipos possam ocorrer em pacientes imunocomprometidos. As verrugas são, em geral, assintomáticas, notadas pelo paciente como uma "saliência" ou inadvertidamente durante um exame genital, embora elas possam causar prurido, ardência, dor ou, raramente, sangramento ou obstrução mecânica do canal do parto em mulheres grávidas. As verrugas causadas por tipos genitais também podem ocorrer raramente na boca e no trato respiratório superior, produzindo uma condição grave conhecida como papilomatose respiratória recorrente, que pode causar rouquidão e mesmo comprometimento das vias aéreas (Melo et al., 2012).

A carcinogênese relacionada com o HPV começa com a alteração pré-cancerosa epitelial denominada NIC, que geralmente precede o desenvolvimento de um câncer evidente por muitos anos, por vezes décadas. Em consonância com essa ideia, a incidência de NIC atinge o ponto máximo por volta dos 30 anos de idade, enquanto o carcinoma invasivo atinge o ponto máximo por volta dos 45 anos de idade. A NIC normalmente começa com displasia de baixo grau (NIC I) e progride para displasia moderada (NIC II) e, então, displasia grave (NIC III) ao longo do tempo; entretanto, exceções foram relatadas, e alguns pacientes já têm NIC III quando a condição é diagnosticada pela primeira vez (Wolschick et al., 2007).

De modo geral, quanto maior o grau de NIC, maior a probabilidade de progressão, sendo importante destacar, no entanto, que em muitos casos até mesmo lesões de alto grau não evoluem para o câncer, e podem até regredir. Como as decisões sobre o manejo do paciente são de dois níveis (ou seja, observação versus tratamento cirúrgico), esse sistema de classificação de três níveis foi recentemente simplificado para um sistema de dois níveis, com NIC I renomeado para lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG) NIC II e NIC III combinados em uma categoria denominada lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG). A decisão de tratar LIEAG e observar LIEBG é baseada nas diferenças das histórias naturais desses dois grupos de lesões (Wolschick et al., 2007).

A recém-introduzida vacina quadrivalente contra o HPV para os tipos 6, 11, 16 e 18 é muito eficaz na prevenção de infecções de HPV e, com isso, espera-se que reduza em muito a frequência das verrugas genitais e cânceres de colo de útero associados a esses sorotipos de HPV. Apesar da sua eficácia, a vacina não substitui a necessidade do exame de rotina para o câncer de colo de útero, pois muitas mulheres em situação de risco já estão infectadas, e a vacina protege apenas contra alguns dos muitos sorotipos oncogênicos de HPV (Brasil, 2021).

### **3.2.1 Os três estágios de NIC**

NIC I é caracterizado por alterações displásicas no terço inferior do epitélio escamoso e alterações coilocitóticas nas camadas superficiais do epitélio. Em NIC II, a displasia estende-se para o terço médio do epitélio e toma a forma de maturação retardada dos queratinócitos. Também está associada a alguma variação na célula e tamanho nuclear, heterogeneidade da cromatina nuclear e presença de mitoses acima da camada basal que se estende para o terço médio do epitélio. A camada superficial de células mostra alguma diferenciação e, ocasionalmente, demonstra as alterações coilocitóticas descritas. O próximo estágio, NIC III, é marcado pela perda quase completa de maturação, variação ainda maior na célula e tamanho

nuclear, heterogeneidade da cromatina, orientação desordenada das células e mitoses normais ou anormais; essas alterações afetam praticamente todas as camadas do epitélio. A alteração coilocitótica geralmente está ausente. Como mencionado anteriormente, para fins clínicos, NIC é dividido em LIEBG (NIC I) e LIEAG (NIC II e NIC III) (Brasil, 2021).

O NIC é assintomático e chama a atenção clínica através do resultado anormal do Papanicolau. Esses casos são acompanhados por colposcopia, durante a qual o ácido acético é usado para realçar a localização de lesões e áreas a serem biopsiadas. Mulheres com LIEBG documentada via biópsia são tratadas de maneira conservadora, com observação cuidadosa, enquanto com LIEAG são tratadas com excisão cirúrgica (biópsia em cone). Esfregaços e exame clínico de acompanhamento são obrigatórios durante a vida em pacientes com LIEAG, visto que essas mulheres permanecem em risco para cânceres vaginal, vulvar e de colo do útero associados ao HPV (Brasil, 2021).

O sistema NIC (CIN) classifica as lesões como NIC 1 (com células indiferenciadas ocupando o terço inferior), NIC 2 (com células indiferenciadas entre o terço inferior e os dois terços inferiores) e NIC 3/carcinoma in situ (CIS) (com células indiferenciadas através de toda a espessura do epitélio). Uma classificação mais recente, o sistema de Bethesda, foi originalmente desenvolvida para uso em citologia, mas tem sido cada vez mais usada para classificação histológica; ela inclui apenas duas categorias, lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (NIC 1) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (NIC 2 e NIC 3/ CIS) (Brasil, 2021).

### **3.3 Fatores De Risco**

Há diversos fatores envolvidos na etiologia do câncer do colo do útero, mas as infecções persistentes pelo HPV são o principal deles. Entre seus 13 tipos oncogênicos, o HPV16 e HPV18 são os mais comumente relacionados com o aparecimento da doença. Nesse sentido, o início de atividade sexual com pouca idade, que aumenta a exposição ao risco de infecção por HPV, além da imunossupressão, a multiparidade (ter muitos filhos), o tabagismo e o uso prolongado de contraceptivos orais (estrogênio) são fatores associados ao desenvolvimento do câncer cervical. No estudo citado observou-se que o tabagismo e o uso prolongado de anticoncepcionais orais amplifica a metaplasia escamosa. Fatores de risco importantes para o desenvolvimento de NIC e carcinoma invasivo; portanto, estão diretamente relacionados com a exposição ao HPV e incluem: idade precoce na primeira relação sexual, múltiplos parceiros sexuais e infecção persistente por cepas de alto risco de vírus papiloma (Franco, 2012).

#### **3.3.1 Aspectos anatômicos femininos**

Anatomicamente, o colo uterino compreende a porção vaginal externa (ectocérvice) e o canal endocervical. A ectocérvice é visível no exame vaginal e é coberta por um epitélio escamoso contínuo com a parede vaginal. O epitélio escamoso converge centralmente em uma pequena abertura chamada de orifício externo, que se continua com o canal endocervical. Já a endocérvice é revestida por um epitélio colunar secretor de muco. O ponto onde o epitélio escamoso e o colunar se encontram é chamado de junção escamocolunar (Beghini et al., 2016).

A posição da junção varia e muda com a idade e a influência hormonal, mas em geral a junção sobe ao longo do canal endocervical com o tempo. A substituição do epitélio glandular pelo avanço do epitélio escamoso é um processo chamado de metaplasia escamosa. A área do colo uterino onde o epitélio toca o epitélio escamoso é chamada de “zona de transformação” (Carvalho et al., 2011). O ambiente epitelial singular do colo uterino o faz altamente suscetível a infecções com HPV, a principal causa de câncer do colo uterino. As células epiteliais metaplásicas escamosas imaturas na zona de transformação são mais suscetíveis à infecção por HPV, e como resultado disso, é onde se desenvolvem as lesões e cânceres precursores cervicais (Beghini et al., 2016).

### **3.3.2 Fatores preditivos relacionados com baixas condições socioeconômicas**

Baixa escolaridade, idade avançada, obesidade, tabagismo e residência em bairros pobres estão relacionados independentemente com taxas menores de rastreamento para câncer de colo uterino. Especificamente, as mulheres que residem em bairros pobres possuem acesso limitado ao rastreamento, podendo beneficiar-se de programas que aumentem a disponibilidade do exame colpocitopatológico. O maior fator de risco para câncer de colo uterino é ausência de rastreamento periódico pelo exame. A maioria das comunidades que adotaram esse tipo de rastreamento comprovou redução da incidência desse câncer (Beghini et al., 2016).

### **3.3.3 Tabagismo**

O tabagismo tanto ativo como passivo aumenta o risco de câncer de colo uterino. Entre as mulheres infectadas por HPV, a incidência de lesão intraepitelial escamosa de alto risco (LIEAG) ou de câncer invasivo é duas a três vezes maior em fumantes e exfumantes. O tabagismo passivo também está associado a aumento do risco, mas em proporções menores. Dos tipos de câncer de colo uterino, o tabagismo foi associado a uma taxa significativamente maior de carcinoma de células escamosas, mas não de adenocarcinoma. É interessante notar que o carcinoma de células escamosas e os adenocarcinomas do colo uterino compartilham a maioria dos fatores de risco, exceto o tabagismo (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2006). Embora o mecanismo subjacente à associação entre tabagismo e câncer de colo uterino não esteja bem elucidado, é possível que o fumo altere a infecção por HPV. Por exemplo, a experiência com fumo foi associado à depuração menor do HPV de alto risco (Diogines et al., 2011).

### **3.3.4 Comportamento reprodutivo**

A paridade e o uso de contraceptivos orais combinados (COCs) apresentam associação significativa com o câncer de colo uterino. Dados obtidos em estudos caso-controle indicam que paridade elevada aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de colo uterino. Especificamente, mulheres com sete gestações a termo anteriores têm risco quase quadruplicado, e aquelas com uma ou duas gestações prévias têm risco duplicado, em comparação com nulíparas (Beghini et al., 2016).

Além disso, o uso prolongado de COCs talvez seja um cofator. Há correlação positiva significativa entre baixa razão estradiol: progesterona e menor sobrevida global ao câncer de colo uterino em mulheres na pré-menopáusicas. Estudos *in vitro* sugerem que os hormônios talvez produzam efeito favorável ao crescimento do câncer de colo uterino ao promoverem proliferação celular e, conseqüentemente, deixando as células mais vulneráveis a mutações. Além disso, o estrogênio atua como agente antiapoptótico, permitindo a proliferação de células infectadas por HPV oncogênico. Nas mulheres positivas para DNA de HPV no colo uterino e que façam uso de COCs, os riscos de carcinoma de colo uterino aumentam em até quatro vezes, em comparação com mulheres HPV positivas que nunca tenham usado COCs (Diogines et al., 2011).

Além disso, as usuárias atuais de COC e aquelas que façam uso desses agentes há 9 anos apresentam maior risco de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas e de adenocarcinoma de colo uterino (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2006). Felizmente, o risco relativo nas usuárias de COC parece declinar após a suspensão do fármaco. A análise dos dados de 24 estudos epidemiológicos demonstrou que em 10 ou mais anos após a suspensão do COC o risco de câncer de colo uterino retorna ao nível daquelas que nunca usaram o fármaco (Santos et al., 2010).

### **3.3.5 Atividade sexual**

Um número elevado de parceiros sexuais e a primeira relação sexual em idade precoce aumentam o risco de câncer de colo uterino. Ter mais de seis parceiros sexuais durante a vida multiplica consideravelmente o risco relativo para esse tipo de

câncer. De forma semelhante, a primeira relação sexual em idade precoce, antes dos 20 anos de idade, aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de colo uterino, ao passo que a relação sexual após os 21 anos apenas aponta uma tendência de aumento desse risco. Além disso, abstinência da atividade sexual e uso de proteção de barreira durante o ato sexual reduzem a incidência de câncer de colo uterino (Beghini et al., 2016).

#### 4. Considerações Finais

Mais da metade dos cânceres cervicais invasores são detectados em mulheres que não participaram de triagem regular. Embora os cânceres invasores precoces do colo uterino (carcinomas microinvasores) possam ser tratados apenas por biópsia em cone, a maioria dos cânceres invasivos é tratada por histerectomia com dissecação de linfonodos, e, para lesões avançadas, irradiação e quimioterapia. O prognóstico e a sobrevida nos carcinomas invasores dependem em grande parte do estágio no qual o câncer é inicialmente descoberto e, em certo grau, do tipo celular, com tumores neuroendócrinos de pequenas células apresentando um prognóstico muito desanimador. Com os tratamentos atuais, a taxa de sobrevida em 5 anos é de 100% para carcinomas microinvasores, e menos do que 50% para tumores que se estendem além da pelve. A maioria dos pacientes com câncer de colo uterino avançado morre das consequências da invasão tumoral local (p. ex., obstrução uretral, pielonefrite e uremia), e não das complicações da doença metastática.

Como o câncer do colo uterino é inicialmente assintomático, o exame preventivo é essencial. Quando ocorrem, os sintomas mais comuns são sangramento vaginal anormal, sangramento após relação sexual e secreção vaginal (líquida, mucosa, com mau cheiro ou até mesmo purulenta). Nos quadros de doença avançada, os pacientes podem se queixar de dor lombar com irradiação para os membros inferiores ou de dor pélvica. Outras manifestações encontradas em quadros de doença avançada são sinais intestinais ou urinários como hematúria, hematoquezia ou eliminação de fezes/urina pela vagina. Desse modo, a promoção de educação em saúde é essencial para prevenção e rastreamento precoce desse câncer.

#### Referências

- Andrade, A. C. A., et al. (2013). Depressão em idosos de uma instituição de longa permanência (ILP): proposta de ação de enfermagem. *Revista Gaúcha Enfermagem*, 26 (1), 57-66.
- Araújo, A. G. C. (2014). *Prevenindo a depressão em idosos institucionalizados*. Trabalho de conclusão de curso - Curso de Especialização em Linhas de Cuidado em Enfermagem em Atenção Psicossocial, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1-14.
- Bruno, C. T., et al. (2012). Transtornos depressivos em idosos: o contexto social e ambiente como geradores. *Revista RENE*, 7(1), 263-267.
- Coelho, I. F. B., et al. (2019). Incidência de depressão em idosos em asilamento prolongado. *Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico*, 5 (96), 1-5.
- Figueiredo, A. E. P. L., & Serbim, A. K. (2011). Qualidade de Vida de Idosos em um Grupo de Convivência. *Revista Scienia Médica*. Porto Alegre, 21 (4), 166-172.
- Gil, I., et al. (2019). Efficacy of reminiscence in cognition, depressive symptoms and quality of life in institutionalized elderly: a systematic review. *Revista da Escola de enfermagem da USP*, 53 (8).
- Guimarães, L. A., et al. (2019). Sintomas depressivos e fatores associados em idosos residentes em instituição de longa permanência. *Ciência & Saúde Coletiva*, 9 (24).
- Martins, L. R. M. (2018). A depressão no idoso. *Millenium, Viseu*, 34 (7), 119-123.
- Mello, E. M. A., et al. (2018). Síndrome da fragilidade e fatores associados em idosos residentes em instituições de longa permanência. *Saúde em debate*, 42 (17), 468-480.
- Oliveira, D. A., et al. (2015). Estudo comparativo da qualidade de vida de idosos institucionalizados e idosos em cuidado domiciliar. *Revista faculdade de Montes Belos*, 8 (3), 142-179.
- Saintrain, M. V. L., et al. (2018). Idosos com depressão: uma análise dos fatores de institucionalização e apoio familiar. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, 31 (4), 1-7.
- Scherrer Júnior, G. (2019). Qualidade de vida de idosos institucionalizados com e sem sinais de depressão. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 8 (6).

Santos, Z. M. S. A. (2012). Autocuidado universal praticado por idosos em uma instituição de longa permanência. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 15 (4), 1-6.

Wanderley, L. W. B., & Cavalcante, F. C. (2015). Avaliação da depressão em idosos institucionalizados. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 16 (7).