



ABPTGIC

Associação Brasileira de
Patologia do Trato Genital
Inferior e Colposcopia

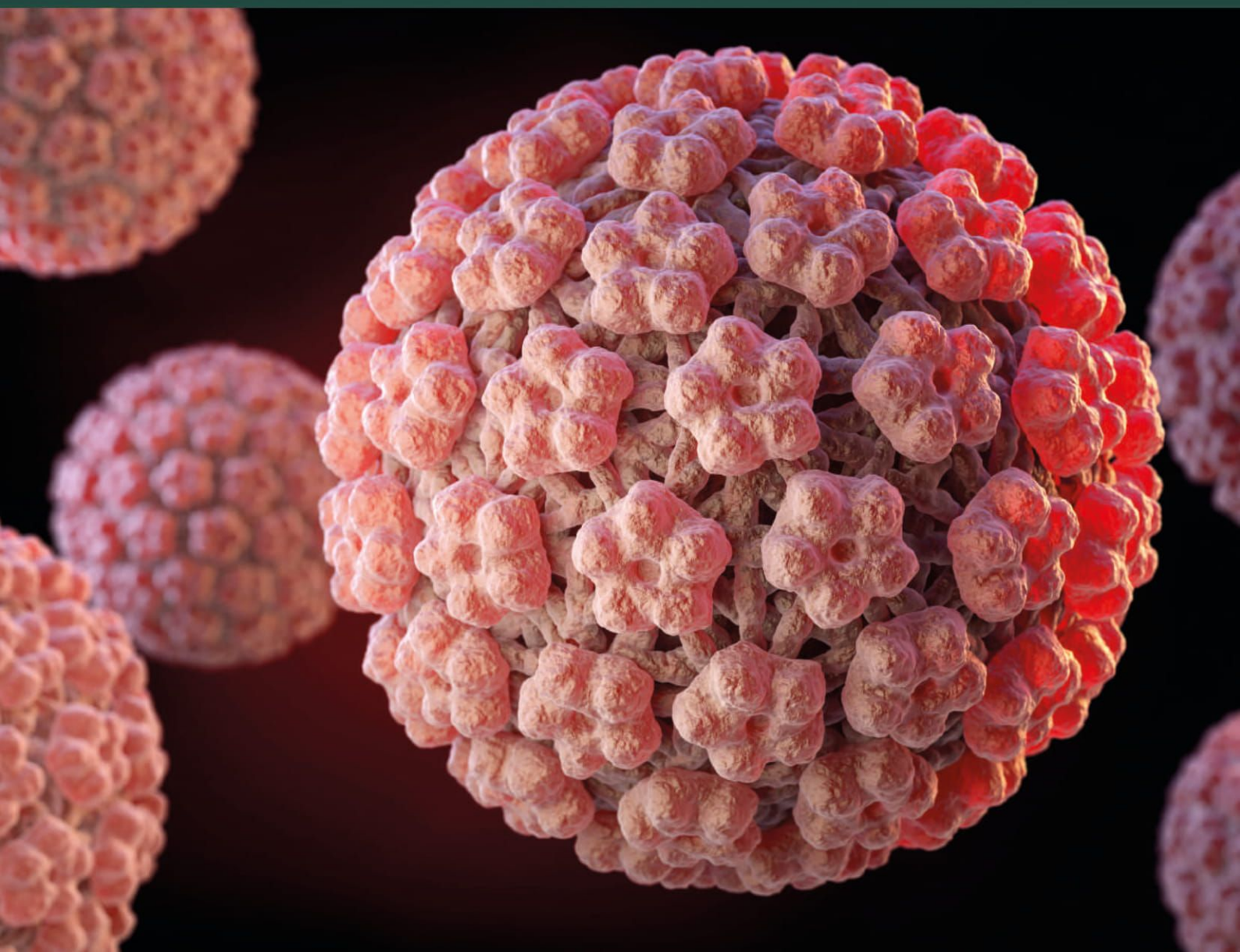
REVISTA BRASILEIRA DE

Vol. **4**
nº **3**

Janeiro a
dezembro
2020

ISSN 2237-4574

PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR





1º CONGRESSO BRASILEIRO

ONLINE

DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL
INFERIOR E COLPOSCOPIA

acontecerá
de 12 a 14 de novembro
de 2020

INSCRIÇÃO ONLINE

colponline.com.br

realização



ABPTGIC

Associação Brasileira de
Patologia do Trato Genital
Inferior e Colposcopia

Diretoria da Associação Brasileira de PTGI e Colposcopia 2018 – 2020

Presidente:

Jefferson Elias Cordeiro Valença (PE)

Vice- Presidente:

José Humberto Belmiro Chaves (AL)

Secretario Geral:

José Eleutério Junior (CE)

Secretario Adjunto:

Yara Lucia Mendes Furtado de Melo (RJ)

Tesoureiro:

Aristóteles Maurício Garcia Ramos (ES)

2º Tesoureiro:

Wanuzia Keila Miranda (PB)

Editores da Revista:

Walquíria Quida Salles Pereira Primo (DF)

Website:

Márcia Farina Kamilos (SP)

Coord. de Ética e Valorização Profissional:

Newton Sérgio Carvalho (PR)

Coordenadora Científica:

Adriana Bittencourt Campaner (SP)

Comissão Científica e para Título:

Ana Katherine da Silveira Gonçalves (RN)

Márcia Fuzaro Terra Cardial (SP)

Neila Maria de Góis Speck (SP)

Nilma Antas Neves (BA)

Vera Lúcia Mota da Fonseca (RJ)

Conselho Fiscal**Efetivos:**

Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)

Silvia Lima Farias (PA)

Yoshiko Aihara Yoneda (SP)

Suplentes:

Angelina Farias Maia (PE)

Carmem Luiza Leite (SE)

Fábio Agnello Vieira Miranda Rios (BA)

Conselho Editorial

Adriana Bittencourt Campaner (São Paulo/SP)

Ana Katherine da S. Gonçalves (Natal/RN)

Aristóteles Maurício Garcia Ramos (Vitória/ES)

Cláudia Márcia de Azevedo Jacyntho (Rio de Janeiro/RJ)

Elsa Aida Gay de Pereyra (São Paulo/SP)

Garibaldi Mortoza Jr. (Belo Horizonte/MG)

Gutemberg Leão de Almeida Filho (Rio de Janeiro/RJ)

Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães (Rio de Janeiro/RJ)

Jefferson Elias Cordeiro Valença (Recife/PE)

João Carlos Arantes Junior (Juiz de Fora/MG)

José Eleutério Júnior (Fortaleza/CE)

José Humberto Belmiro Chaves (Maceió/AL)

Luiz Carlos Zeferino (Campinas/SP)

Maria Inês de Miranda Lima (Belo Horizonte/MG)

Maria Luiza Bezerra Menezes (Recife/PE)

Maricy Tacla Alves Barbosa (São Paulo/SP)

Neide Aparecida T. Boldrini (Vitória/ES)

Nelson Valente Martins (São Paulo/SP)

Newton Sergio de Carvalho (Curitiba/PR)

Nilma Antas Neves (Salvador/BA)

Paula Ribeiro de Miranda Maldonado (Rio de Janeiro/RJ)

Paulo César Giraldo (Campinas/SP)

Paulo Sergio Viero Naud (Porto Alegre/RS)

Rita Maira Zanine (Curitiba/PR)

Sophie Françoise Mauricette Derchain (Campinas/SP)

Walquíria Quida Salles Pereira Primo (Brasília/DF)

Wanuzia Keyla Miranda (João Pessoa/PB)

Yara Lúcia Furtado de Melo (Rio de Janeiro/RJ)

OBJETIVO E POLÍTICA

A Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior, ISSN 2237- 4574, é órgão oficial de Divulgação Científica da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC). É periódico trimestral ou semestral com revisão de pareceristas e apresenta versões impressa e online, sendo distribuída para associados e principais instituições do Brasil. Tem o propósito de publicar contribuições que versem sobre temas relevantes no campo da patologia do trato genital inferior e colposcopia e áreas correlatas e é aberta a contribuições nacionais e internacionais.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. O manuscrito enviado para publicação não deve ter sido publicado anteriormente ou submetido para publicação em outros periódicos. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Os manuscritos que não se enquadram na política editorial e nas normas para publicação da Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior serão devolvidos aos autores para as devidas adaptações antes da avaliação pelos revisores. O autor principal será informado, por e-mail, do número de protocolo do recebimento de seu trabalho e das modificações necessárias a serem efetuadas no processo de revisão e edição.

O conceito e declarações contidas nos trabalhos são de responsabilidade dos autores. Por motivos editoriais, os Editores reservam o direito de realizar modificações gráficas ou de palavras no texto, sem interferir com seu conteúdo. Somente a Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior poderá autorizar a reprodução dos artigos nelas contidos. Os casos omissos serão resolvidos pelos editores desta revista. Os artigos enviados passarão a ser propriedade da ABPTGIC. Este periódico segue as normas estabelecidas pelo *The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors* – “Vancouver Group” – disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

A Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os trabalhos devem ser obrigatoriamente encaminhados ao e-mail: scientifica@colposcopia.org.br. Em anexo também deve ser enviada declaração assinada por todos os autores, onde deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão, transferência de copyright para a ABPTGI e a inexistência

ou existência de conflitos de interesse dos autores. Trabalhos originais devem encaminhar cópia da aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o mesmo. **O número de autores de cada manuscrito fica limitado a sete.** Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo cinco). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no fim do artigo. Os Conflitos de interesse dos autores devem ser mencionados nas situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. São consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.

PREPARAÇÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos devem se enquadrar em uma das seguintes categorias:

Artigos Originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados à Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Se a pesquisa foi realizada em seres humanos, a declaração de que os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado deve ser incluída.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 5. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 50.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e figuras. Deve ser composto pelo Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como Série de Casos, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Resumos de Teses: Apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses da data do envio do resumo. Devem conter até 250 palavras, título em português e inglês e palavras-chave. Informar nome completo do autor, participantes da banca, data e local onde foi realizada e apresentada a tese.

Cartas ao Editor: Devem ser redigidas de forma sucinta, não ultrapassando 500 palavras e não relacionando mais do que 5 referências. Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas a artigo publicado ou a algum tema médico relevante. Quando a carta incluir críticas, os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

Os manuscritos devem conter: Página de rosto; Resumo e palavras-

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA

chave; Abstract e keywords; Texto; Referências; Tabelas (cada uma com título e legenda); Gráficos (cada um com título e legenda) e Figuras. As siglas e abreviaturas devem ser descritas na primeira vez que aparecem no texto e não devem ser separadas por pontos (exemplo: neoplasia intraepitelial cervical (NIC)).

Página de Rosto: Deve apresentar o título conciso e descritivo do artigo em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas e com respectivos títulos acadêmicos; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas, e presença ou não de conflito de interesse de todos os autores. Indicar o nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente. O título não deve conter abreviaturas, exceto as internacionalmente conhecidas.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão, atualização e Relatos de Casos, o Resumo não deve ser estruturado e será limitado a 200 palavras. As palavras-chave ou unitermos devem ser inseridas logo abaixo do resumo, em número de 3 a 5 (deverão ser baseados no DeCS - Descritores em Ciências da Saúde - disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>).

Abstract e keywords: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Introdução: A introdução mostra a situação atual do tema, descreve o racional para o estudo, justificando com base na literatura médica, porém sem revisão extensa da literatura. Os objetivos do trabalho devem estar claramente mencionados.

Métodos: Esta seção apresenta o desenho do estudo, como foi feita a seleção da amostra, sua composição e perdas amostrais. Deve-se descrever com clareza o processo de coleta de dados, os instrumentos e/ou equipamentos utilizados (nome do fabricante e/ou origem do material em parênteses) e como foi feita a análise estatística. No caso de estudo com medicamentos, a marca e o fabricante deverão ser citados apenas nesta seção, reservando-se, nas demais seções, a utilização da denominação comum brasileira do fármaco, que pode ser averiguada no site <http://www.anvisa.gov.br>. No caso de estudos em humanos, indicar a aprovação do estudo (incluindo o número de aprovação do projeto) pelo Comitê de Ética e se os pacientes assinaram o consentimento informado.

Resultados: Os resultados devem ser apresentados em sequência lógica, de forma clara, evitando a repetição dos dados mostrados em tabelas ou figuras. Deve-se expor os resultados que são relevantes para o(s) objetivo(s) do trabalho.

Discussão: Deve estar diretamente relacionada ao tópico e fundamentada pela literatura. Esta seção comenta sobre os aspectos novos e significativos do estudo, suas implicações e limitações e realiza comparações com outros estudos. Evitar repetir os resultados ou informações já apresentadas em outras seções. As conclusões devem ser baseadas nos achados

dos estudos e ser incluídas no último parágrafo dessa seção. O último parágrafo também deve expressar, se pertinente, recomendações e implicações clínicas.

Agradecimentos: Os agradecimentos devem aparecer após o texto e são dirigidos às pessoas que contribuíram intelectualmentemente (mas que não justifica autoria) ou com apoio técnico, financeiro ou material, incluindo assistência governamental e/ou assistência de laboratórios farmacêuticos.

Tabelas, gráficos e figuras (fotografias e ilustrações): Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. Somente serão aceitas ilustrações que permitam boa reprodução. As figuras (fotografias) devem ser enviadas no formato JPG com resolução mínima de 300 DPI.

Referências: As referências devem ser citadas no texto de acordo com o sistema numérico (número arábico) e numeradas consecutivamente na ordem de aparecimento no texto, utilizando-se o sistema Vancouver <http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.pdf>. Até 6 autores listar todos; para 7 ou mais autores, listar os primeiros 6 seguido de "et al."

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS

- Artigos regulares Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira, LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). BRGO. 2002;24(5):315-20.
- Capítulos de livros Hofmeyr GJ, Neilson JP, Alfirevic Z, Crowther CA, Gulmezoglu AM, Hodnett ED et al. A Cochrane pocketbook: Pregnancy and childbirth. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd; 2008.
- Teses Rosa MI. O papilomavírus humano e lesões do colo uterino. [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
- Artigos publicados na internet Fletcher D, Wagstaff CRD. Organisational psychology in elite sport: its emergence, application and future. Psychol Sport Exerc. 2009;10(4):427-34. DOI: 10.1016/j.psychsport.2009.03.009. Shaw KA, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2005 [cited 2010 Apr 10]. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003818/frame.html>
- Homepages/endereços eletrônicos The family impact of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) [Internet] 2009 Nov 1 [updated 2010 Jan 1; cited 2010 Apr 8]. Available from: <http://www.virtualmedicalcentre.com.au/healthandlifestyle.asp?sid=192&title=The-FamilyImpact-of-Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder-%28ADHD%29&page=2>

Outras situações: Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006. Disponível em <http://www.icmje.org/>. Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

SUMÁRIO

08 PALAVRA DO PRESIDENTE

Jefferson Elias Valença

09 POTENCIAL EFEITO REGENERATIVO E REPARADOR DOS MÉTODOS FÍSICOS NA GENITÁLIA EXTERNA E MICROBIOTA VAGINAL DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA

POTENTIAL REGENERATIVE AND REPAIR EFFECT OF PHYSICAL METHODS ON EXTERNAL GENITALIA AND VAGINAL MICROBIOTA OF WOMEN IN THE POST-MENOPAUSE: A CRITICAL LITERATURE REVIEW

Ayane Cristine Alves Sarmento
Ana Katherine Gonçalves

14 APLICAÇÃO DE MARCADORES IMUNOLÓGICOS NO PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: O QUE HÁ NA ATUALIDADE

APPLICATION OF IMMUNOLOGICAL MARKERS IN CERVICAL CANCER PROGNOSIS: WHAT WE HAVE CURRENTLY

Danielle Betina de Oliveira Traesel
Luciane Rocha Ernlund Pangracio
Newton Sérgio de Carvalho
Maria da Graça Bicalho

19 “VER-E-TRATAR” AS TAXAS DE SOBRETAMENTOS SÃO JUSTIFICÁVEIS? UMA REVISÃO

“SEE AND TREAT” ARE OVERTREATMENT RATES JUSTIFIED? A REVIEW

Etelvino de Souza Trindade

25 ATUALIZAÇÃO DA NOMENCLATURA BRASILEIRA PARA LAUDOS CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS

UPDATING OF THE BRAZILIAN NOMENCLATURE FOR CYTOPATHOLOGICAL REPORTS OF THE CERVIX

Wanuzia Keyla Miranda
Elias Fernando Miziara
Mauro Tadeu Ajaja Saieg
Hercílio Fronza Júnior

SUMÁRIO

30 NOVA NOMENCLATURA BRASILEIRA PARA LAUDOS CITOPATOLÓGICOS: O QUE MUDA NA ROTINA DO SUS?

*NEW BRAZILIAN NOMENCLATURE FOR
CYTOPATHOLOGICAL REPORTS:
WHAT CHANGES IN THE ROUTINE OF SUS?*

William Pereira Santos
José Eleutério Junior

36 TESTES DE AMPLIFICAÇÃO DE ÁCIDO NUCLEICO - NAAT: ASPECTOS PRÁTICOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

*NUCLEIC ACID AMPLIFICATION
TEST - NAAT:
PRACTICAL ASPECTS AND
FUTURE PROSPECTS*

Wanuzia Keyla Miranda
José Eleutério Júnior

40 FATORES ASSOCIADOS AO DIAGNÓSTICO TARDIO DE CÂNCER DE COLO UTERINO EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE FORTALEZA-CE

*FACTORS ASSOCIATED WITH LATE
DIAGNOSIS OF CERVICAL CANCER IN
A TERTIARY HOSPITAL IN FORTALEZA-CE*

Andrezza Silva de Almeida
Jorge William Pereira
Alícia Mourão Vieira
Raquel Autran Coelho

44 TRATAMENTO DE VULVODÍNIA COM LASER DE CO₂, FRACIONADO: UM RELATO DE CASO

*TREATMENT OF VULVODYNIA WITH
FRACTIONAL CO₂ LASER:
A CASE REPORT*

Marcia Fuzaro Terra Cardial
Marina Martinelli Sonnenfeld
Patrícia Luchesi Bastidas
Cesar Eduardo Fernandes

Caros associados,



Com esse número a nossa revista fica em dia. Na anterior lembrei a importância do associado estar quite, o que permite a associação honrar seus compromissos e empreender. Havia convidado para o congresso da ABPTGIC desse ano em Maceió, contudo, devido a pandemia pelo Covid-19 foi adiado para 2022. Já antecipo que em 2023 realizaremos em Porto de Galinhas, o XXV Congresso da ABPTGIC juntamente com o XII Congresso Latino-americano de PTGIC, realizado pela última vez no Brasil, há 28 anos. Mas antes, no próximo ano, de 1 a 4 de setembro de 2021, depois de tanto tempo sem congresso presencial, voltaremos a nos encontrar no nosso XXIII Congresso em Brasília, numa invasão a Capital Federal e será um sucesso total. As inscrições promocionais já estão abertas e contamos com a colaboração de todos no sentido de antecipá-las o que ajudará bastante nas despesas iniciais.

Nessa impossibilidade do nosso congresso presencial, faremos o 1º Congresso Brasileiro Online de PTGIC, de 12 a 14 de novembro de 2020, com mais de 70 palestrantes nacionais e mais de 20 internacionais. Não tenho dúvida que valerá a pena a sua participação e que será uma oportunidade para aprender mais e se atualizar.

Parabenizo e agradeço aos autores e coautores que tem publicado nas nossas revistas, sabendo que por trás de cada artigo existe muito trabalho, a ideia, a pesquisa, coleta de dados, muitas leituras e escritas, até a redação final e sua publicação. Por trás de cada número da revista há também muito trabalho e dedicação da editora responsável, na seleção de bons artigos, ao examinar se estão dentro das normas, ao organizar, acompanhar todo o processo de elaboração até o destino final, que é a sua casa. Sou grato e parabenizo nossa colega Walquíria Primo, editora da revista, pela capacidade em cumprir com tanta competência essa tarefa.

Agradeço a toda a diretoria da ABPTGIC pela dedicação, compromisso e responsabilidade com a associação e seus associados, pela amizade sincera e espírito de união, num convívio muito agradável. Amigos de todas as regiões, com um objetivo primordial, a ABPTGIC.

A todos os presidentes de capítulos e suas diretorias, que representam tão bem cada estado, minha gratidão pela gestão participativa. Aos nossos associados, meu reconhecimento pelo engajamento na luta contra o câncer do colo do útero e doenças do trato genital inferior. Aos ex-presidentes que sempre cuidaram e prezaram por nossa associação, minha reverência. Lembro aqueles com quem tive a oportunidade de conviver mais próximo, Waldemar Rivoire, José Focchi, Rosa Paiva, Elsa Gay, Isa Mello, Nelson Valente, Paula Maldonado e Garibalde Mortoza.

Em janeiro toma posse um novo presidente, José Humberto Chaves, lançado não por iniciativa própria, mas por ter sido escolhido e acolhido por muitos, pela sua capacidade de agregar. Sua vontade de participar e trabalhar em prol da vida associativa indica perspectiva de muito sucesso.

Saúdo carinhosamente a cada um de vocês.
Boa leitura, muita saúde e boa sorte.

Jefferson Elias Valença

POTENCIAL EFEITO REGENERATIVO E REPARADOR DOS MÉTODOS FÍSICOS NA GENITÁLIA EXTERNA E MICROBIOTA VAGINAL DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA

POTENTIAL REGENERATIVE AND REPAIR EFFECT OF PHYSICAL METHODS ON EXTERNAL GENITALIA AND VAGINAL MICROBIOTA OF WOMEN IN THE POST-MENOPAUSE: A CRITICAL LITERATURE REVIEW

Ayane Cristine Alves Sarmiento¹
Ana Katherine Gonçalves^{2*}

1. Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil. E-mail: ayane_cris@hotmail.com

2. Professora Titular do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade federal do Rio Grande do Norte, Natal (RN) Brasil. E-mail: anakatherine_ufrnet@yahoo.com.br

*Autor correspondente: Ana Katherine Gonçalves - E-mail: anakatherine_ufrnet@yahoo.com.br

Autor correspondente: Rua Major Laurentino de Moraes, 1218, 1301, Natal, CEP 59020-390, Brasil. Telefone: +55 84 99982-8237.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8351-5119>

RESUMO

A carência hormonal da menopausa traz repercussões no trato urogenital como atrofia, flacidez e alterações da microbiota vaginal, que compromete significativamente a qualidade de vida feminina. O laser de CO₂ fracionado microablativo é um dos dispositivos baseados em energia recentemente propostos como tratamento nos casos de contraindicação ao estrogênio vaginal, junto com o laser de ítrio-alumínio-granada fototérmico de Erbium (Er: YAG) e radiofrequência. Os dados atuais sugerem que o laser de CO₂, por meio da via de remodelação vaginal, alivia os sintomas da Síndrome Geniturinária da Menopausa. Em particular, melhora a secura, dispareunia, coceira/queimação, função sexual, disúria, frequência/urgência urinária e incontinência. A radiofrequência é outra opção de método físico que pode ser sugerido. Neste caso trata-se de um processo de corte e coagulação de tecidos biológicos por meio de corrente alternada de alta frequência, que eleva instantaneamente a temperatura intracelular a 100°C, promovendo assim a remodelação da mucosa vaginal. Por fim não podemos deixar de citar o uso do microagulhamento no processo de rejuvenescimento vaginal, baseada no estímulo da produção de novas fibras de colágeno e elastina.

Palavras Chaves: menopausa, Radiofrequência, Microbiota vaginal, Vulva.

ABSTRACT

The hormonal deficiency of menopause has repercussions in the urogenital tract, such as atrophy, flaccidity, and changes in the vaginal microbiota, which significantly compromises women's quality of life. The microablative fractional CO₂ laser is one of the energy-based devices recently proposed as a treatment in contraindication cases to vaginal estrogen, along with the photothermal yttrium-aluminum-garnet laser from Erbium (Er: YAG) and RF. Current data suggest that the CO₂ laser, through the vaginal remodeling route, relieves Menopause Genitourinary Syndrome symptoms. In particular, it improves dryness, dyspareunia, itching/burning, sexual function, dysuria, urinary frequency/urgency, and incontinence. Radiofrequency is another option of a physical method that can be suggested. In this case, it is a process of cutting and coagulating biological tissues through high-frequency alternating current, which instantly raises the intracellular temperature to 100 °C, thus promoting the vaginal remodeling mucosa. Finally, we cannot fail to mention the use of micro-needling in vaginal rejuvenation, based on stimulating the production of new collagen and elastin fibers.

Keywords: menopause; Radiofrequency; Vaginal microbiota, Vulva.

INTRODUÇÃO

Durante todo o período de vida da mulher, a genitália feminina sofre inúmeras mudanças devido a vários fatores, como parto, envelhecimento, trauma e menopausa. A menopausa é considerada um período complexo na vida das mulheres, marcando o fim da fase reprodutiva, com a presença de sinais e sintomas desagradáveis, incluindo a atrofia urogenital e menor lubrificação genital decorrentes do hipoestrogenismo inerentes a esta fase, o que compromete significativamente a qualidade de vida e sexualidade feminina.^{1,2}

Nessa fase da vida, o decréscimo dos níveis hormonais induz a redução da espessura da epiderme, diminuição da vascularização da pele e degenerescência das fibras elásticas e de colágeno na derme cursando com flacidez da região genital. Apesar de anatomicamente não existir um padrão estético da genitália, muitas mulheres desenvolvem baixa autoestima em relação à estética de mesma, comprometendo significativamente a atividade sexual.³⁻⁵ Adicionalmente, na menopausa, o decréscimo dos níveis hormonais tem como consequência um espectro de sintomas e sinais que estão associados à Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM).^{6,7}

A SGM implica em mudanças nos grandes e pequenos lábios, clitóris, vestibulo/intróito, vagina, uretra e bexiga. Os principais sintomas associados à SGM incluem secura vaginal, irritação/ardor/prurido da vulva ou vagina, e redução da lubrificação durante a atividade sexual.⁷

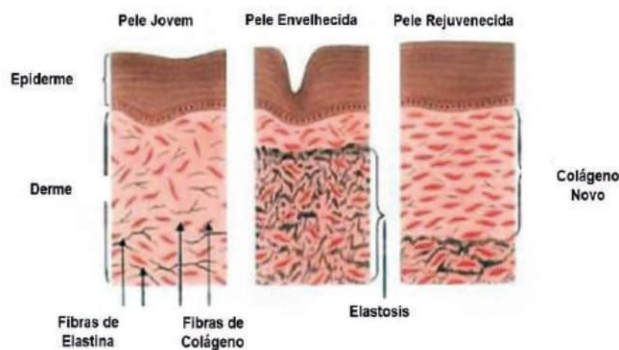
A capacidade diminuída de lubrificação frente à estimulação sexual pode causar dor na relação sexual, o que impacta significativamente na qualidade de vida das mulheres. O desconforto associado a essa situação afeta não só a qualidade de vida, mas a saúde em geral, visto que a saúde sexual é um dos marcadores de bem-estar.⁸⁻¹⁰ Adicionalmente, nesta condição, a microflora vaginal também sofre alterações devido à diminuição ou a ausência de estrogênio. A microflora até então predominante lactobacilar no menacme, sofre decréscimo de lactobacilos, o que cursa com desequilíbrio da microbiota vaginal, favorecendo assim ao aparecimento de infecções vaginais e urinárias.¹⁰⁻¹² Desta forma a escassez hormonal advinda da falência ovariana da menopausa compromete significativamente não só as mucosas genitais como também a microbiota vaginal.^{2,5,13}

Nos últimos anos, o tratamento padrão para atrofia urogenital e/ou SGM tem sido a reposição local de estrogênio em baixas doses, entretanto em algumas mulheres o uso de hormônios é contraindicado, em virtude de muitas delas apresentarem concomitantemente neoplasias hormônio-dependentes como câncer de mama que contraindicam a terapia hormonal. A contraindicação ao uso da terapia de reposição hormonal, tem estimulado o surgimento de tratamentos alternativos. Recentemente, o emprego de métodos físicos, como laser, microagulhamento e radiofrequência (RF) nas formas não ablativa, ablativa e microablativa, têm sido cada vez mais frequentes.¹⁴⁻¹⁷

MECANISMO DE AÇÃO DOS MÉTODOS FÍSICOS

Os métodos físicos de maneira geral agem mediante a estimulação dos fibroblastos, induzindo assim a neocolagênese e a neoelastogênese por meio de múltiplas micropuncturas, que geram um processo inflamatório e resultam em proliferação de novas células. Adicionalmente, a proliferação celular induz ao incremento da maturação do epitélio vaginal, com regeneração de tecidos, acréscimo de lactobacilos e restabelecimento da microbiota vaginal, além de promover uma diminuição da flacidez devido ao aumento das fibras elásticas e de colágeno na derme.¹⁷⁻³⁶ (Figura 1).

Mecanismo de Ação de formação do colágeno



- Desnaturação do colágeno
- Contração imediata e efetiva de suas fibras
- Ativação fibroblastos
- Neocolagênese
- Reorganização de fibras de colágeno
- Remodelação do tecido

Fonte: Duarte AB, Mejina DPM, 201236

CARACTERÍSTICAS DOS PRINCIPAIS MÉTODOS FÍSICOS:

LASER

O laser tem sido um dos métodos mais utilizados na ginecologia, que se popularizou em diferentes versões. O laser de CO₂ fracionado microablativo e o laser de ítrio-alumínio-granada fototérmico de Erbium (Er: YAG) tem sido os mais utilizados nas mucosas dos genitais. Os dados atuais sugerem que o laser de CO₂ proporciona remodelação vaginal, aliviando os sintomas da SGM. Em particular, a melhora da secura, dispareunia, coceira/queimação, função sexual, disúria, frequência/urgência urinária e incontinência foram relatadas de forma consistente em estudos que avaliam a eficácia de curto prazo da terapia com laser de CO₂.¹⁷⁻¹⁹

MICROAGULHAMENTO

O microagulhamento ou indução de colágeno percutâneo é uma técnica minimamente invasiva que atua mediante estímulos mecânicos, induzindo a produção de colágeno e elastina. É uma nova modalidade usada para rejuvenescimento da pele e remodelação da mucosa. Constitui-se em uma forma simples e eficaz no tratamento para pele foto envelhecida com ruptura mínima da epiderme, limitando assim efeitos e minimizando o tempo de inatividade.^{20,31}

RADIOFREQUÊNCIA (RF)

A RF é outra opção de método físico para tratamento de SGM. Trata-se de um processo de corte e coagulação de tecidos biológicos por meio de corrente alternada de alta frequência, que eleva instantaneamente a temperatura intracelular a 100°C, determinando a expansão e ruptura da membrana celular. Existem diferentes tipos de radiofrequência; o mais popular é a Radiofrequência Controlada por Temperatura Transcutânea (TTCRF - Transcutaneous Temperature Controlled

Radiofrequency), mas também podemos citar a Radiofrequência Quadripolar Dinâmica (DQRF - Dynamic quadripolar radiofrequency) e a radiofrequência fracionada microablativa (RFFMA).³⁴⁻³⁶

A radiofrequência fracionada microablativa (RFFMA) é um novo procedimento que utiliza energia aleatória em um sistema de fracionamento que observa o relaxamento térmico do tecido em um determinado tempo, semelhante ao que ocorre com o laser fracionário de CO₂, no entanto, usando uma fonte de energia diferente. O fracionamento energético consiste na distribuição de energia em pontos equidistantes, produzindo colunas microscópicas de lesões térmicas na epiderme e na derme superior, que resultam em colunas microscópicas de tecido tratado, intercaladas com áreas de pele não tratada, o que permite uma reepitelização mais rápida. Com a tecnologia da RFFMA, observou-se redução no período de recuperação, em comparação à ablação tradicional. No entanto, houve menor índice de complicações, e melhorias clínicas mais persistentes e consistentes do que os métodos não ablativos.^{11,12}

Tabela 1: Caracterização dos métodos físicos utilizados no trato genital feminino

TIPO DE MÉTODO	MECANISMO DE AÇÃO	INDICAÇÃO	BENEFÍCIOS	RISCO	PROTOCOLO TERAPÊUTICO
Laser de CO₂ ²²⁻²⁵	Atua no epitelial vaginal por meio de choques térmicos, que por sua vez, promovem a ativação de proteínas que ativam os fatores de crescimento, resultando em um aumento da vascularidade, colágeno, produção de matriz extracelular e espessura do epitélio vaginal.	Alívio dos sintomas provenientes da SGM, e como tratamento não invasivo para IUE. (incontinência urinária esforço).	Melhora da secura vaginal, ardor, prurido, disúria e dispáregunia. Aumento da elasticidade, das secreções de fluido e umidade. Diminuição do pH vaginal. Restauração da estrutura da mucosa vaginal, com diminuição da frouxidão vaginal e melhora dos sintomas de IUE.	Os efeitos colaterais menores incluem uma sensação de calor, aumento do corrimento vaginal e apenas raramente incontinência urinária de urgência transitória.	3 sessões com 3 a 4 semanas de intervalo.
Erbium:YAG laser ^{21,26-30}	Os pulsos de laser promovem o aquecimento controlado do colágeno nas camadas mais profundas da mucosa, sem ablação ou superaquecimento da superfície da mucosa. O aumento da temperatura provoca a remodelação do colágeno, resultando em geração de colágeno e melhoria da elasticidade do tecido tratado.	Indicado para mulheres pós-menopáusicas que sofrem de SGM, e como tratamento não invasivo para IUE.	Melhora da secura, dispáregunia, coceira/queimação, função sexual, disúria, frequência/urgência urinária e incontinência. Restauração da estrutura da mucosa vaginal, com diminuição da frouxidão vaginal.	O tratamento é bem tolerado, nenhum efeito adverso significativo foi relacionado. Os efeitos colaterais mais comuns incluem sensação de calor e dor relacionada, de leve a moderada.	3 sessões com 3 a 4 semanas de intervalo.
Microagulhamento ^{20,31}	É uma técnica minimamente invasiva que por meio de estímulos mecânicos estimula os fibroblastos com deposição e reorientação de feixes de colágeno produzindo micro-lesões e iniciando a cascata química pós-inflamatória normal levando à indução de colágeno percutâneo. Remodelação subsequente e a reorientação de feixes de colágeno e a formação de novo colágeno.	Indicado para restauração da estrutura da vagina e dos tecidos circundantes, incluindo o tratamento da flacidez na genitália externa.	Melhora clínica perceptível da pele envelhecida, com o realce histológico correspondente. Produção de colágeno tipo I, III e VII, bem como o colágeno recentemente sintetizado. Diminuindo significativamente a flacidez da genitália externa.	Os principais efeitos colaterais incluem dor leve, eritema edema após o procedimento, que desaparece 24 horas após o tratamento.	2 a 6 sessões com intervalos de 2 a 3 semanas.

TIPO DE MÉTODO	MECANISMO DE AÇÃO	INDICAÇÃO	BENEFÍCIOS	RISCO	PROTOCOLO TERAPÊUTICO
Radiofrequência Controlada por Temperatura Transcutânea (TTCRF) ³²	O objetivo do tratamento é promover o aquecimento vaginal / epitelial vulvar a aproximadamente 40-45 °C por um tempo de tratamento definido, com cada zona sendo tratada por 3-5 minutos, por um tempo total de 25-30 minutos por sessão de tratamento. Esse aquecimento promove uma remodelação da mucosa vaginal.	Indicado no tratamento de IUE leve a moderada, frouxidão vaginal e sintomas relacionados a SGM.	Restaura a maioria das funções vaginais tais como secreção, absorção, elasticidade, lubrificação, e espessura do epitélio vaginal. Diminui os sintomas da atrofia vaginal principalmente secura e dispareunia. Mostrou melhora significativa em sintomas objetivos e subjetivos da IUE.	O tratamento é bem tolerado, sem complicações relatadas pelos pacientes.	1 sessão a cada 30 dias, por 3 meses.
Radiofrequência Quadripolar Dinâmica (DQRF) ³³	Atua por meio da emissão de temperatura controlada entre as camadas subepiteliais da área vulvar alva. O aumento de temperatura promove uma remodelação da mucosa vaginal.	Mulheres na menopausa referindo, sintomas urinários, atrofia vaginal, flacidez com sintomas relacionados a SGM.	Clinicamente observa-se melhorias significativas na sensação de frouxidão e sintomas como disúria/incontinência urinária e função sexual no braço como sintomas de atrofia vulvovaginal/SGM e satisfação geral com a vida sexual.	Nenhum efeito adverso, incluindo queimaduras ou lesões térmicas, foi relatado durante ou após o tratamento.	5 sessões de tratamento 20 min a cada 14 ± 1 dias.
Radiofrequência Fracionada Microablativa (RFFMA) ^{11,12,34,35}	Atua por meio da emissão de radiação, dentro do espectro eletromagnético que gera calor. Este calor atinge os tecidos, criando energia e calor nas camadas mais profundas da pele, causando a contração das fibras colágenas existentes e estimulando a formação de novas fibras, desnaturação do colágeno, contração de fibras, ativação de fibroblastos, neocolagênese, reorganização de fibras de colágeno e à subsequente remodelação do tecido	Indicado para pacientes com sintomas relacionados a SGM.	Melhora significativa no microambiente vaginal. Diminuição do valor do pH vaginal, atingindo níveis mais ácidos. Aumento dos níveis de <i>Lactobacillus</i> . Maturação do epitélio vaginal, com decréscimo das células parabasais e aumento de células superficiais. Melhora da função sexual e sintomas relacionados a IUE.	Os efeitos adversos observados durante o procedimento não são significativos, assim como nenhum efeito colateral de longa duração ou permanentes, a primeira aplicação.	Os efeitos adversos observados não foram significativos e nenhum efeito colateral de longa duração ou permanentes foi observado.

Laser CO₂: Laser de Dióxido de carbono; Erbium: YAG: Laser de ítrio-alumínio-granada fototérmico de Erbium; TTCRF: Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency; DQRF: Dynamic quadripolar radiofrequency; RFFMA: Radiofrequência Fracionada Microablativa; IUE: incontinência urinária de esforço.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento é um processo, universal, multifatorial e inevitável que vem afetando indivíduos em todo o mundo. Nas mulheres, além das alterações decorrentes da idade e da inatividade física, ocorrem outras em função da menopausa. A falência ovariana falência ovariana, tem como consequência um espectro de sintomas e sinais que estão associados ao déficit hormonal inerentes a esta faixa etária.

No trato genital feminino, a deficiência estrogênica decorrente da menopausa, induz alterações atroficas na mucosa vaginal, vulvar e trato urogenital que tem como consequências: redução da espessura da epiderme, diminuição da vascularização da pele, degenerescência

das fibras elásticas e de colágeno culminando com a Síndrome Genitourinária da Menopausa – SGM.^{2,6,7,36}

A despeito do número de estudos ainda ser reduzido, os métodos físicos (laser, radiofrequência e microagulhamento) tem demonstrado ser uma opção terapêutica não farmacológica promissora e segura para a SGM e incontinência urinária, tanto no aspecto clínico quanto fisiopatológico. Esta opção de tratamento, pode ser especialmente benéfica e apropriada para mulheres que concomitante vivem com neoplasias hormônio-dependentes, não podem ou não querem serem tratadas com hormônios locais ou sistêmicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graziottin A, Gambini D. Anatomy, and physiology of genital organs—women. *Handbook of Clinical neurology*. 2015;1(130):39–60. Elsevier.
2. Moilanen J, Aalto AM, Hemminki E, Aro AR, Raitanen J, Luoto R. Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas*. 2010 Dec 1;67(4):368–74.
3. Scavellio I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual Health in Menopause. *Medicina*. 2019 Sep;55(9):559.
4. Nazarpour S, Simbar M, Tehrani FR. Factors affecting sexual function in menopause: A review article. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 Aug 1;55(4):480–7.
5. Lordelo P, Leal MR, Brasil CA, Santos JM, Lima MC, Sartori MG. Radiofrequency in female external genital cosmetics and sexual function: a randomized clinical trial. *International urogynecology journal*. 2016 Nov 1;27(11):1681–7.
6. Castelo-Branco C, Cancele MJ, Villero J, Nohales F, Juliã MD. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*. 2005;52:46–52.
7. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal atrophy terminology consensus conference panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557–63
8. Pauls RN, Fellner AN, Davila GW. Vaginal laxity: a poorly understood quality of life problem; a survey of physician members of the International Urogynecological Association (IUGA). *International urogynecology journal*. 2012 Oct 1;23(10):1435–48.
9. Karcher C, Sadick N. Vaginal rejuvenation using energy-based devices. *International journal of women's dermatology*. 2016 Sep 1;2(3):85–8.
10. Baggish MS. Fractional CO2 laser treatment for vaginal atrophy and vulvar lichen sclerosis. *Journal of Gynecologic Surgery*. 2016 Dec 1;32(6):309–17.
11. Sarmento AC, Marconi C, Giraldo PC, Elêuterio-Jr J, Crispim JC, Gonçalves AK. Impact of microablative fractional radiofrequency on the vaginal health, microbiota, and cellularity of postmenopausal women. *Clinics*. 2020;75:e1750.
12. Kamilos MF, Borelli CL. New therapeutic option in genitourinary syndrome of menopause: pilot study using microablative fractional radiofrequency. *Einstein* 2017;15(4):445–51.
13. Nelson AA, Beynet D, Lask GP. A novel non-invasive radiofrequency dermal heating device for skin tightening of the face and neck. *J Cosmet Laser Ther* 2015;17(6):307–12.
14. Yurteri-Kaplan LA, Antosh DD, Sokol AI, Park AJ, Gutman RE, Kingsberg SA, et al. Interest in cosmetic vulvar surgery and perception of vulvar appearance. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012 Nov 1;207(5):428–e1.
15. Crouch NS, Deans R, Michala L, Liao LM, Creighton SM. Clinical characteristics of well women seeking labial reduction surgery: a prospective study. *BJOG*. 2011 Nov;118(12):1507–10.
16. Qureshi AA, Tenenbaum MM, Myckatyn TM. Nonsurgical vulvovaginal rejuvenation with radiofrequency and laser devices: a literature review and comprehensive update for aesthetic surgeons. *Aesthetic surgery journal*. 2017 Sep 20;38(3):302–11.
17. Athanasiou S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Falagas ME, Salvatore S, et al. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2018;26(3):248–255.
18. Bence K, Róbert, Attila S, Nándor A, Péter T. Short-term efficacy of vaginal CO2 laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause. *Évfolyam*. 2019;160(41): 1617–1622.
19. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;10:78–88.
20. Gomes T, Baqueiro P, Oliveira C, Alves R, Lordelo P. Microneedling on the external female genitalia's flaccidity in patients with Ehlers Danlos: Case report. *Journal of cosmetic dermatology*. 2019 Feb 7.
21. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. *Laser Surg Med*. 2016; 49(2):160–168.
22. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric*. 2014;17(4):363–369.
23. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2015;18:219–25.
24. Filippini M, Luvero D, Salvatore S, Pieralli A, Montero R, Plotti F, et al. Efficacy of fractional CO2 laser treatment in postmenopausal women with genitourinary syndrome. *Menopause*. 2019;1(27):000–000.
25. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Salvatore S, Iannitti T, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med. Sci*. 2015;30:429–436.
26. Blaganje M, Šćepanović D, Žgur L, Verdenik I, Pajk F, Lukanović A. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: A randomized controlled trial. *Eur. J. of Obst. & Gynecol. and Reprod. Biol*. 2018;224:153–158.
27. Gambacciani M, Levancini M, Russo E, Vacca L, Simoncini T, Cervigni M. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2018; 21(2), 148–152.
28. Gambacciani M, Levancini M. Short-term effect of vaginal erbium laser on the genitourinary syndrome of menopause. *Minerva Ginecol*. 2015;67:97–102.
29. Mothes AR, Runnebaum M, Runnebaum IB. An innovative dual-phase protocol for pulsed ablative vaginal Erbium:YAG laser treatment of urogynecological symptoms. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;229:167–171.
30. Arêas F, Valadares ALR, Conde DM, Costa-Paiva L. The effect of vaginal erbium laser treatment on sexual function and vaginal health in women with a history of breast cancer and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2019;26(9): 1052–1058.
31. El-Domyati M, Barakat M, Awad S, Medhat W, El-Fakahany H, Farag H. Multiple microneedling sessions for minimally invasive facial rejuvenation: an objective assessment. *International Journal of Dermatology*. 2015;54: 1361–1369.
32. Leibaschoff G, Izasa PG, Cardona JL, Miklos JR, Moore RD. Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency (TTCRF) for the Treatment of Menopausal Vaginal/Genitourinary Symptoms. *Surg Technol Int*. 2016;26(29):149–159.
33. Vicariotto F, Raichi M. Technological evolution in the radiofrequency treatment of vaginal laxity and menopausal vulvo-vaginal atrophy and other genitourinary symptoms: first experiences with a novel dynamic quadripolar device. *Minerva Ginecol*. 2016;68(3):225–36.
34. Caruth JC. Evaluation of the Safety and Efficacy of a Novel Radiofrequency Device for Vaginal Treatment. *Surgical technology international*. 2018;1(32):145–9.
35. Millheiser LS, Pauls RN, Herbst SJ, Chen BH. Radiofrequency treatment of vaginal laxity after vaginal delivery: nonsurgical vaginal tightening. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(9):3088–95.
36. Duarte, A. B., & Mejia, D. P. M. (2012). A utilização da Radiofrequência como técnica de tratamento da flacidez corporal. *Portal Biocursos*. Acesso em 2 de Setembro de 2020. Disponível em: https://portalbiocursos.com.br/ohs/data/docs/19/35_-_A_utilizaYYo_da_RadiofrequYncia_como_tYcnica_de_tratamento_da_flacidez_corporal.pdf

APLICAÇÃO DE MARCADORES IMUNOLÓGICOS NO PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: O QUE HÁ NA ATUALIDADE

APPLICATION OF IMMUNOLOGICAL MARKERS IN CERVICAL CANCER PROGNOSIS: WHAT WE HAVE CURRENTLY

Danielle Betina de Oliveira Traesel¹
Luciane Rocha Ernland Pangrácio²
Newton Sérgio de Carvalho³
Maria da Graça Bicalho⁴

1. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher – Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná
2. Laboratório de Imunogenética - Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná; Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher – Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná
3. Professor Titular de Ginecologia - Departamento de Tocoginecologia – Universidade Federal do Paraná; Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher – Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná
4. Professora Associada do Departamento de Genética-UFPR e Chefe do Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade (LIGH) – Universidade Federal do Paraná; Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher – Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná

Endereço para correspondência: daniellebetina@gmail.com

RESUMO

O câncer de colo uterino (CC) é a terceira neoplasia que mais afeta mulheres em todo o mundo e está relacionado à infecção crônica pelo papilomavírus (HPV), com ênfase no HPV de alto risco, como o 16 e o 18. Atualmente, exames de rastreio populacional e vacinas profiláticas têm reduzido o impacto dessa neoplasia, porém o conhecimento da progressão de lesões pré-malignas até o câncer cervical pode modificar a abordagem terapêutica no futuro. Deste modo, a identificação de marcadores no processo oncogênico é algo promissor. Este trabalho tem como objetivo identificar o que há de disponível na literatura médica em relação a marcadores biológicos da neoplasia cervical. Foi realizada uma revisão de literatura na PubMed, de artigos em inglês e português, com os descritores "Biomarkers, tumor" and "uterine cervical neoplasms" and "papillomaviridae", publicados entre 2015 e 2019, sendo os artigos lidos na íntegra e identificadas moléculas e seu papel na abordagem da neoplasia cervical. Foram descritas 11 classes de possíveis marcadores e os achados científicos diretamente relacionados a eles. Entre os artigos disponíveis, pode-se destacar como potenciais marcadores do câncer cervical, o PD-1/PD-L1, a p16INK4-alfa, a metilação gênica e o DNA-HPV. Concluiu-se que há muitas novas informações disponíveis, sendo necessários trabalhos com maior número de participantes para elencar marcadores biológicos e imunológicos a serem empregados no manejo da neoplasia de colo uterino.

Palavras Chaves: biomarcadores, prognóstico, neoplasia de colo uterino, câncer cervical, HPV, papilomavírus

ABSTRACT

Cervical cancer (CC) is the third most important neoplasm that affects more women worldwide and is related to infections caused by papillomavirus (HPV), with an emphasis on high-risk HPV, such as 16 and 18. Population screening and prophylactic vaccines are impacted by this neoplasm, but knowledge of the progress from premalignant lesions to cervical cancer may change the therapeutic approach in the future. In this way, the identification of markers in the oncogenic process is promising. This work aims to identify what is available or that there is in medical literature available in relation to the biological markers of cervical neoplasia. A literature review was carried out on PubMed, of articles in English and Portuguese, with the descriptors "Biomarkers, tumor" and "cervical neoplasms" and "papillomavirus", published between 2015 and 2019, with the articles being read in full and identified molecules and their function in approach to cervical neoplasia. There were 11 classes of possible markers and the scientific findings directly related to them. Among the available articles, PD-1 / PD-L1, p16INK4-alpha, genic methylation and DNA-HPV can be highlighted as cervical cancer markers. The conclusion was that it was concluded there is a lot of new information available but it is necessary that more robust research for biological and immunological markers be carried out, with greater number of participants, so that it can be used in the management of cervical neoplasia.

Keywords: biomarkers, prognosis, uterine cervical neoplasms, cervical cancer, papillomaviridae, HPV

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino (CC) é uma patologia de relevância mundial, sendo o terceiro colocado entre as neoplasias que afetam as mulheres, atrás somente do câncer de mama e do colorretal. Anualmente, mais de 500.000 novos casos são diagnosticados em todo o mundo, estando associado a altos índices de causa de morte entre mulheres^{4,12}. Seu desenvolvimento está diretamente relacionado à infecção genital pelo papiloma vírus (HPV), combinado à divisão celular descontrolada com consequente invasão do tecido cervical. A aquisição do HPV se dá majoritariamente por via sexual, sendo potencializado por fatores como idade precoce da primeira relação sexual, múltiplos parceiros sexuais e história sexual dos parceiros^{5,13}.

Dentre os tipos de HPV, 15 são considerados HPV de alto risco, sendo o HPV 16 e o HPV 18 predominantes nos casos que progridem para o câncer invasivo⁹. O carcinoma cervical de células escamosas se desenvolve a partir de lesões precursoras bem definidas, classificadas histologicamente como neoplasia intraepitelial cervical 1, 2 ou 3 (NIC 1-3)¹⁸. Alguns casos de NIC regredem espontaneamente, sendo esta doença portanto, considerada de evolução heterogênea, com risco variável de progressão. Lesões NIC 2 e 3 avançadas, que persistem por mais de cinco anos, são as com maior chance de progressão e tratamento¹⁸. Além disso, o risco de carcinogênese é aumentado em pacientes tabagistas, portadoras de outras doenças sexualmente transmissíveis, usuárias de anticoncepcional oral por longo período e múltiparas⁵.

Desde a instituição de testes de rastreio para lesões pré-malignas como a citologia cervical (Papanicolau) e a genotipagem do HPV, a incidência e a mortalidade relacionadas ao CC diminuíram drasticamente, principalmente em países desenvolvidos¹⁷. No entanto, mulheres abaixo da faixa etária rastreada, com menos de 25 anos, também apresentam incidência considerável de lesões precursoras e de HPV de alto risco, com potencial risco oncogênico futuro^{8,13}.

A vacinação profilática ao HPV de alto risco também apresenta importante papel neste cenário, limitando-se, no entanto, à proteção *a posteriori*, mas não protegendo mulheres já acometidas por lesões em evolução. Nos países em desenvolvimento, programas vacinais e de rastreio não têm a abrangência recomendada e a incidência do CC atinge níveis ainda bastante preocupantes. Outra questão é que os tipos de HPV encontrados não se modificaram, mesmo após 4 anos do implemento da vacinação profilática¹⁶. O desafio vai além do rastreio de lesões precursoras, se estendendo ao processo de *clearance* do HPV, que pode determinar o risco de oncogênese e a intervenção focada nas pacientes com lesões de prognóstico reservado⁵.

Uma vez diagnosticado o câncer cervical, seu tratamento se dá por meio de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, de acordo com o estadiamento inicial da doença. Entre fatores prognósticos conhecidos estão o estadiamento que inclui a avaliação de acometimento linfonodal, tamanho do tumor primário, profundidade da invasão estromal, invasão do espaço linfovascular e margem vaginal de ressecção^{2,6}. Por ter prevalência em mulheres jovens, desfechos obstétricos desfavoráveis como parto prematuro, baixo peso ao nascer e abortamento são observados, além do impacto na vida sexual decorrentes dos efeitos quimioterápicos e radioterapêuticos. Além disso, nos casos mais avançados, como estágios 3 e 4 da Federação

Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), as medidas terapêuticas se limitam ao uso de quimioterapia, com prognóstico reservado.

Neste cenário, mostra-se como de fundamental importância o período entre a identificação da lesão inicial e a sua progressão para o câncer invasivo. É neste intervalo de evolução que os pesquisadores têm focado. A identificação de marcadores moleculares de triagem para detecção de lesões pré-malignas e identificação de lesões avançadas com altas chances de progressão em curto espaço de tempo são achados de relevância marcante, pois trarão benefícios não apenas no diagnóstico, mas principalmente no tratamento, tendo a capacidade de auxiliar na tomada de decisão quanto à alternativa e extensão do tratamento a ser adotado, indicando a conduta expectante ou o tratamento primário da lesão²⁰.

Com técnicas de biologia molecular, o uso de marcadores biológicos para a detecção e para o tratamento do câncer vem crescendo em diversos tipos de neoplasias. As alterações celulares no processo oncogênico são o ponto de partida para a identificação de um marcador que indique processo patológico ou resposta farmacológica a um tratamento, se tornando uma ferramenta para detectar o risco individual de desenvolvimento do câncer⁴.

O processo oncogênico do HPV é determinado pela expressão desregulada dos oncogenes E6 e E7 do HPV durante a divisão celular. Assim, a atividade neoplásica viral é definida pela a detecção da expressão dos genes codificadores de E6 e E7, que pode ser determinada através da pesquisa de fragmentos do RNA mensageiro (mRNA) transcrito a partir de tais genes. Tal determinação pode ser realizada com base na amplificação do RNA mensageiro de E6 e E7 dos HPV de alto risco, sendo os mais usuais os 16, 18, 31, 33 e 45. Trata-se de uma maneira de avaliar o fator preditivo de severidade frente ao diagnóstico citológico de atipias de origem indeterminadas (ASCUS) ou mesmo lesões de baixo grau²⁰.

A pesquisa científica busca encontrar biomarcadores a partir de: (1) identificação da expressão equivocada de proteínas celulares/teciduais, em decorrência da oncogênese; (2) detecção de alterações de metilação nos genes celulares, predizendo iniciação neoplásica; (3) identificação de alterações cromossômicas ou genéticas, secundárias à integração viral; (4) expressão de polimorfismo gênico em associação a um melhor prognóstico¹⁵. O biomarcador ideal deveria ter 100% de sensibilidade e de especificidade, porém isto ainda não foi alcançado⁴. Alguns marcadores com a Mannose-binding lectin (MBL) não mostraram envolvimento com a carcinogênese, mas seus produtos – MASP-1, MASP-2 and Map-19 se relacionaram diretamente à progressão tumoral e a mal prognóstico no câncer de colo uterino^{23,25}. A identificação de moléculas expressas apenas no processo neoplásico cervical pode ser promissora no intuito de desenvolver marcadores imunológicos e terapias específicas para esta patologia, além de permitir uma abordagem médica individualizada,^{4,6} com impacto na morbimortalidade da doença.

O objetivo deste trabalho é revisar os artigos médicos, apontando o que há disponível na atualidade com relação aos marcadores biológicos e seu emprego no prognóstico, na resposta ao tratamento e seguimento de pacientes com câncer de colo uterino.

Realizou-se uma busca na base de dados PubMed, incluindo artigos escritos em inglês e português, com os descritores booleanos "Biomarkers, tumor" and "uterine cervical neoplasms" and "papillomaviridae", publicados nos últimos cinco anos (intervalo entre 2015 e 2019). Os artigos foram lidos por dois autores que identificaram as moléculas descritas e compilaram as informações a partir de cada biomarcador.

BIOMARCADORES

PD-1 e PD-L1

Programmed Death 1 (PD-1) e seu ligante (PD-L1) são moléculas com expressão aumentada em pacientes com câncer de colo uterino. Eles são responsáveis por uma disfunção linfocitária, uma vez que são capazes de inibir a atividade das células T, o que propicia o escape das células tumorais do sistema imunológico, podendo ser marcador neoplásico e indicar um novo tratamento para pacientes com esta via imunológica ativada¹⁰.

p53

Envolvida na regulação do ciclo celular, o gene p53 impede a transformação neoplásica por reparo de DNA e apoptose celular. A degradação da proteína p53 portanto, impacta diretamente na estabilidade cromossomal e no processo de proliferação celular²⁰.

Evidências obtidas em estudos permitem associar a expressão aumentada de p53 em tumores cervicais, pode estar associada a impacto desfavorável na sobrevida das pacientes, que são significativamente mais velhas (idade em anos 48 *versus* 42 *versus* 42, p 0.01) e com estadiamento mais avançado quando comparadas ao grupo com expressão de p53 ausente ou intermediária. Em casos de p53 ausente, também se demonstra pior prognóstico, sendo encontrados em pacientes com adenocarcinoma, com invasão linfovascular profunda e tumores pequenos⁶.

Gene cyclin-dependent kinase inhibitor 3 (CDKN3)

Barron e colaboradores estudaram o gene *cyclin-dependent kinase inhibitor 3* (CDKN3), envolvido no processo de mitose celular, em 121 pacientes com neoplasia cervical HPV+. Verificou-se expressão aumentada de CDKN3 em portadoras de câncer de colo uterino, apresentando taxa de sobrevida de apenas 31,8% e tempo médio de sobrevida das pacientes que vieram a óbito em 14 meses. Uma vez inativado *in vitro*, houve queda de proliferação tumoral, o que aponta o gene CDKN3 como biomarcador de sobrevida e agressividade tumoral, podendo ser utilizado no futuro, para novas estratégias de tratamento do câncer cervical. A principal limitação é o desenvolvimento de drogas específicas, que consigam inibir a expressão de CDKN3 apenas nas células tumorais¹.

Gene PIK3CA

Identificado com frequência nas pacientes residentes na América Latina com diagnóstico de tumor cervical, a mutação do gene PIK3CA é prevalente em casos de neoplasias escamosas e pode indicar futuras terapias imunológicas específicas¹¹.

Antígenos leucocitários humanos (Human leukocyte antigens – HLA)

As proteínas HLA participam da resposta imune adaptativa apresentando fragmentos de proteínas estranhas (antígenos) para linfócitos T. Moléculas HLA de classe II, entre elas a molécula HLA-DP, apresenta antígenos ao linfócito T *helper* ativando sua proliferação e consequentemente a ativação de linfócitos B para a produção de anticorpos. O sistema HLA apresenta variantes alélicas que parecem ser mais permissivas para a oncogênese em pacientes positivos para DNA-HPV de alto risco. Dentre estas variantes, destacam-se três SNPs (*single nucleotide polymorphism*) de HLA-DP como marcadores de suscetibilidade para câncer cervical com HPV de alto risco: rs4282438, rs3117027 e rs3077. Em pacientes com genótipo HPV 16, a presença de HLA-DP rs4282438 está diretamente ligada ao desenvolvimento de câncer de colo uterino⁹.

P16INK-4alfa

Marcador muito estudado no ciclo de infecção pelo HPV, a P16INK-4alfa é uma proteína supressora de tumor, responsável pela inibição de complexos quinase-dependente e parece estar exacerbada em decorrência da inativação da proteína Retinoblastoma (pRb), ação modulada pela proteína E7 do HPV, principalmente de alto risco. Sua expressão é ausente em células cervicais normais, pouco prevalente em lesões intraepiteliais de baixo grau e culmina em quase 100% das lesões de alto grau e neoplasia cervical^{17,20}. Sendo assim, sua detecção pode sinalizar maior risco de progressão da doença, tanto na NIC quanto no câncer cervical, porque, independente do tipo de HPV diagnosticado, a P16INK-4alfa sinaliza ativação oncogênica do HPV, pela ação da HPV-E7^{17,20,24}.

Ki-67

Proteína nuclear associada a proliferação celular, a Ki-67 é expressa na camada parabasal do tecido celular escamoso estratificado no colo uterino normal. Uma vez infectado por HPV de alto risco, pode-se verificar a distribuição da Ki-67 nas camadas superiores do epitélio, fora da camada parabasal. Assim, o rearranjo da expressão de Ki-67 é diretamente associado à infecção por HPV de alto risco¹⁷.

Metilação gênica

A metilação do DNA ocorre em fases iniciais da carcinogênese e pode ser empregada na identificação de diversas neoplasias, incluindo a de colo uterino. Vários genes apresentam-se metilados no processo de neoplasia cervical, sendo os principais *p16*, *E-cadherin*, *PTEN*, *APC*, *RASSF1A*, *hLHX6*, *DAPK1*, *RAR*, *TWIST1*, *CCNA1*, *p21*, *p27*, *p57*, *p53*, *p73*, *RB1*, *FHIT*, *PRDM14*, *FHIT*, *CMTM5-v1*, *MAL*, *PRDM5*, *PROX1*, *KLF4*, *TERC*

e CEBP. Todavia, estudos ainda não permitiram padronização dos achados, o que poderia ser indicador prognóstico da doença^{17,22}.

Verlaet e colaboradores avaliaram os níveis de metilação dos genes *GHSR*, *SST* e *ZIC1*, todos localizados no cromossomo 3q, *in vitro*. Observaram também níveis de metilação aumentado dos mesmos em doenças mais severas como lesões de alto grau avançadas e neoplasia cervical escamosa. Tais observações são evidências no sentido de considerá-las biomarcadores, o que associaria sua presença com maior risco de progressão ao câncer em lesões precursoras causadas por HPV, permitindo manejo mais adequado em pacientes infectadas por HPV de alto risco, já na avaliação citológica.

Outro gene que tem sua metilação aberrante no processo de oncogênese, mediado pelo E7-HPV16, é o STK31. Através de linhagens celulares, pode-se observar que o aumento da expressão do gene STK31 está associado à presença do oncogene E7, sendo sugerido o STK31 como precursor de carcinogênese cervical, além de marcador de risco para neoplasia invasiva¹⁹.

DNA-HPV

A genotipagem do DNA-HPV antes de iniciar o tratamento do câncer de colo de útero pode ser útil na identificação de agressividade tumoral. Na avaliação de lesões precursoras, a progressão da NIC 2, lesão de comportamento ainda incerto no que diz respeito à sua evolução, se associa principalmente à detecção de HPV 16, o que pode determinar um marcador prognóstico e abordagem terapêutica específica²¹. Já no câncer cervical, a presença de HPV16 determina maior sobrevida livre de doença, por maior sensibilidade ao tratamento, taxa de crescimento mais lenta e maior resposta imune ao vírus². Em pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino com teste HPV-DNA negativo, houve relação direta a uma pior sobrevida².

Segundo DAS *et al*, 2019, o estado físico do HPV 16 também pode influenciar no prognóstico de pacientes com câncer cervical localmente avançado, sendo que portadoras de DNA viral na forma episomal, após tratamento com radioterapia, apresentam menor recidiva da doença e maior sobrevida, independente da carga viral detectada.

Além da genotipagem, foi sugerida a dosagem de DNA circulante (ctDNA), no diagnóstico precoce de câncer cervical, uma vez que este apresenta alta especificidade e pode ser encontrado em pacientes mesmo com estágio inicial da doença. Não há relatos sobre seu uso como marcador prognóstico⁴. A detecção de mRNA (dos genes E6 e E7) também pode se relacionar com comportamento mais agressivo em NIC, porém ainda requer validação de populações maiores^{20,21}.

A carga viral de DNA-HPV também se apresenta como sinalizadora da persistência da infecção pelo papilomavírus e pode ser considerada um biomarcador para prever risco de progressão de lesões HPV-mediadas¹⁷. A mensuração da carga viral DNA-HPV, em pacientes com neoplasia cervical localmente avançadas, submetidas a quimioterapia, radioterapia e braquiterapia, demonstrou ser um fator prognóstico independente de risco, num estudo de Huang e colaboradores, 2019. O grupo de pacientes com lesão tumoral maior de 4 cm, fator prognóstico isolado e já conhecido de pior prognóstico, com baixa carga viral de DNA-HPV (HPV DNA ≤ 163.13 RLU/CO), descrita no estudo como

marcador de prognóstico reservado, apresentou menor sobrevida livre de doença, o que indica um novo fator preditor de gravidade da doença, além do estadiamento FIGO⁷. Ainda é necessário que o estudo seja realizado em vários centros e com maior número de pacientes, mas os resultados iniciais já apontam para novas estratégias na abordagem da doença localmente avançada.

Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag)

O antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC-Ag) está relacionado com estágio da doença, tamanho do tumor e invasão estromal, além de ser detectado em pacientes com doença recorrente, antes mesmo de apresentar sintomas clínicos. Estudos mostram possível aplicação como marcador prognóstico⁶.

CEA

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é descrito como marcador de vários tipos de neoplasias. Nas neoplasias cervicais, seus níveis aumentam consideravelmente na progressão de estadiamento em pacientes com câncer escamoso invasivo (estágio 1 para estágio 2), além de ter valor prognóstico em pacientes com adenocarcinoma de colo uterino⁴.

CONCLUSÕES

O avanço científico no manejo do câncer de colo uterino tem por objetivo principal embasar a tomada de decisão clínica, trazendo como benefício a maior e melhor sobrevida da paciente acometida pela infecção por HPV. Alternativas adotadas na avaliação do risco de progressão da doença são de relevante papel na escolha da estratégia terapêutica em nível de efetividade suficiente, conforme a gravidade do caso, sem abordagens excessivamente agressivas quando não necessário. Nesta revisão, podemos elencar diversos marcadores imunológicos, presentes na carcinogênese cervical, porém vê-se as limitações na escolha deles, tendo em vista a pequena quantidade de estudos disponíveis, a abrangência limitada de centros de pesquisa e achados descritos ainda *in vitro*.

Diante da literatura disponível, podemos destacar como potenciais marcadores o PD-1/PD-L1, a p16INK4-alfa, a metilação gênica e o DNA-HPV. O PD-1/PD-L1 apresenta uma via importante de resposta imune humoral e sua identificação têm resultados promissores em outras neoplasias, indicando progressão da doença e terapia imunoesspecífica. No câncer de colo uterino, já existem medicações que inativam a via PD-1/PD-L1, o que sinaliza para sua aplicação no diagnóstico e no prognóstico das pacientes. A p16INK4-alfa apresenta estudos iniciais promissores na avaliação da progressão de lesões pré-malignas e em pacientes com biópsias de colo uterino normais^{17,20}. Já a metilação gênica apresenta inúmeras possibilidades, sendo estudados diversos genes na infecção persistente por HPV. A principal limitação se encontra na falta de uma combinação genômica específica, que tenha valor preditivo positivo para ser validado como um biomarcador. Por último, cabe destaque à versatilidade do DNA-HPV. Envolvido desde a genotipagem, a identificação do tipo de HPV extrapola para detalhes como carga viral, estado físico e fração circulante, o que

faz deste exame uma ferramenta importante no manejo clínico das portadoras de lesões cervicais induzidas pelo papilomavírus.

Neste estudo, destacamos o que há de novo na abordagem do câncer de colo uterino em relação aos biomarcadores, o que possibilita o entendimento das diversas apresentações clínicas de uma mesma doença, através do estudo imunológico das neoplasias. É conhecido o impacto da neoplasia cervical na sociedade, determinando grande número de mortes femininas, mesmo em se considerando as vacinas profiláticas, os exames de rastreamento populacional e a história natural da doença. É necessário ir além do que já está disponível e aprofundar o conhecimento de marcadores imunológicos para proporcionar aos médicos uma vigilância eficaz, bem como tratamento com menor morbidade possível e melhor sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barron EV, Roman-Bassaure E, Sánchez-Sandoval AL, Espinosa AM, Guardado-Estrada M, Medina I, Juárez E, Alfaro A, Bermúdez M, Zamora R, García-Ruiz C, Gomora JC, Kofman S, Pérez-Armendariz EM, Berumen J. CDKN3 mRNA as a Biomarker for Survival and Therapeutic Target in Cervical Cancer. *PLoS ONE* 10(9): e0137397. Doi:10.1371/journal.pone.0137397
- Chong GO, Lee YH, Han HS, Lee HJ, Park JY, Hong DG, Lee YS, Cho YL. Prognostic value of pre-treatment human papilloma viurs DNA status in cervical cancer. *Gynecol Oncol* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.11.003>
- Das P, Thomas A, Kannan S, Deodhar K, Shrivastava SK, Mahantshetty U, Mulherkar R. Human papillomavirus (HPV) genome status & cervical cancer outcome – A retrospective study. *Indian J Med Res* 142, November 2015, pp 525-532. DOI:10.4103/0971-5916.171276
- Dasari S, Wudayagiri R, Valluru, L. Cervical cancer: Biomarkers for diagnosis and treatment. *Clinica Chimica Acta* 445 (2015) 7–11.
- El- Zein M, Ramanakumar AV, Naud P, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, De Borja PC, Teixeira JC, Moscicki A-B, Harper DM, Tying SK, Ramjattan B, Dubin G, Franco EL. Determinants of acquisition and clearance of human papillomavirus infection in previously unexposed young women. *Sexually transmitted diseases*, vol. 46, n.10, Oct.2019.
- Halle MK, Ojesina AI, Engerud H, Woie K, Tangen IL, Holst F, Høivik E, Kusonmano K, Haldorsen I S, Vintermyr OK, Trovik J, Bertelsen BI, Salvesen HB, Krakstad C. Clinicopathologic and molecular markers in cervical carcinoma: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2017.
- Huang Y, He Q, Xu K, Zhou J, Yin J, Li F, Feng M, Lang, J. A new marker based on risk stratification of human papillomavirus DNA and tumor size to predict survival of locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:459–465. doi:10.1136/ijgc-2018-000095
- Jaisamrarn, U; Castellsagué, X; Garland, SM; Naud, P; Palmroth, J; Rosario-Raymundo, RD; Wheeler, CM; Salmerón, J; Chow, S; Apter, D; Teixeira, JC; Skinner, SR; Hedrick, J; Szarewski, A; Romanowski, B; Aoki, FY; Schwarz, TF; Poppe, WAI; Bosch, FX; de Carvalho, NS; Gernar, J; Peters, K; Paavonen, J; Bozonnet, MC; Descamps, D; Struyf, F; Dubin, GO; Rosillon, D; Baril, L, HPV PATRICIA Study Group. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study. *PLoS ONE* 8(11): e79260. doi:10.1371/journal.pone.0079260.
- Jia M, Han J, Hang D, Jiang J, Wang M, Wei B, Dai J, Zhang K, Guo L, Qi J, Ma H, Shi J, Ren J, Hu Z, Dai M, Li N. HLA-DP is the cervical cancer susceptibility loci among women infected by high-risk human papillomavirus: potential implication for triage of human papillomavirus-positive women. *Tumor Biol*. DOI 10.1007/s13277-015-4673-7.
- Liu C, Lu J, Tian H, Du W, Zhao L, Feng J, Yuan D, Li Z. Increased Expression of PD-L1 by Human Papillomavirus 16 E7 Oncoprotein Inhibits Anticancer Immunity. *Molecular Medicine Reports* 15: 1063-1070, 2017.
- Lou H, Villagran G, Boland JF, Im KM, Polo S, Zhou W, Odey U, Juárez-Torres E, Medina-Martínez I, Roman-Basaure E, Mitchell J, Roberson D, Sawitzke J, Garland L, Rodríguez-Herrera M, Wells D, Troyer J, Pinto FC, Bass S, Zhang X, Castillo M, Gold B, Morales H, Yeager M, Berumen J, Alvirez E, Gharzouzi E, Dean M. Genome Analysis of Latin American Cervical Cancer: Frequent Activation of the PIK3CA Pathway. *Clin Cancer Res*. 2015 December 1; 21(23): 5360–5370. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1837.
- Mehta AM, Mooij M, Branković I, Ouburg S, Morrè SA, Jordanova ES. Cervical Carcinogenesis and Immune Response Gene Polymorphisms: A Review. *Immunol Res*. 2017;2017:8913860. doi: 10.1155/2017/8913860. Epub 2017 Feb 9.
- Rotelli-Martins CM, De Carvalho NS, Naud P, Teixeira J, Borja P, Derchain S, Tying S, Gall S, Diaz A, Blatter M, Shier RM, Romanowski B, Quint WG, Issam J, Galindo C, Schuind A, Dubin G. Prevalence of Human Papillomavirus Infection and Associated Risk Factors in Young Women in Brazil, Canada, and the United States: A Multicenter Cross-sectional Study. *Int J Gynecol Pathol*, Vol. 30, No. 2, March 2011
- Teixeira JC, Maestri CA, Machado HDC, Zeferino LC, De Carvalho NS. Cervical Cancer Registered in Two Developed Regions from Brazil: Upper Limit of Reachable Results from Opportunistic Screening. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 Jun;40(6):347–353. doi: 10.1055/s-0038-1660841. Epub 2018 Jun 20
- Termini L, Villa LL. Biomarcadores na Triagem do Câncer de Colo Uterino. *DST – J bras Doenças Sex Transm* 2008; 20(2): 125–131 – ISSN:0103-4065.
- Tota JE, Struyf F, Merikukka M, Gonzalez P, Kreimer AR, Bi D, Castellsague X, De Carvalho NS, Garland SM, Harper DM, Karkada, N, Peters K, Pope WAI, Porras C, Quint W, Rodriguez AC, Schiffman M, Schussler J, Skinner SR, Teixeira JC, Hildesheim A, Lehtinen M. Evaluation of Type Replacement Following HPV16/18 Vaccination: Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst*, 2017, Vol. 109, No. 7
- Valenti G, Vitale SG, Tropea A, Biondi A, Laganà AS. Tumor markers of uterine cervical cancer: a new scenario to guide surgical practice? *Updates Surg*. DOI 10.1007/s13304-017-0491-3.
- Verlaet W, Snijders PJF, Novianti PW, Wilting SM, De Strooper LMA, Trooskens G, Vandersmissen J, Van Criekinge W, Wisman GBA, Meijer CJLM, Heideman DAM, Steenbergen RDM. Genome-wide DNA Methylation Profiling Reveals Methylation Markers Associated with 3q Gain for Detection of Cervical Precancer and Cancer. *Clin Cancer Res*; 23(14) July 15, 2017.
- Yin F, Wang N, Bi XN, Yu X, Xu X-H, Wang Y-L, Zhao C-Q, Luo B, Wang Y-K. Serine/threonine kinases 31(STK31) may be a novel cellular target gene for the HPV16 oncogene E7 with potential as a DNA hypomethylation biomarker in cervical cancer. *Virology Journal* (2016) 13:60 DOI 10.1186/s12985-016-0515-5.
- Ferraz, LC; Santos, ABR; Discacciati, MG. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicosJ Health Sci Inst. 2012;30(2):107–11.
- Discacciati, MG; da Silva, IDCG; Villa, LL; Reis, L; Hayashi, P; Costa, MC; Rabelo-Santos, SH; Zeferino, LC. Prognostic Value of DNA and mRNA E6/E7 of Human Papillomavirus in the Evolution of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2. *Biomarker Insights* 2014;9.
- Fiano, V; Trevisan, M; Fasanelli, F; Grasso, C; Marabese, F; Bicalho, MG; Maestri, CA; Merletti, F; Sacerdote, C; De Marco, L; Gillio-Tos, A. Methylation in host and viral genes as marker of aggressiveness in cervical lesions: Analysis in 543 unscreened women, *Gynecol Oncol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.031>
- Maestri, CA; Nisihara, R; Mendes, HW; Jensenius, J; Thiel, S; Messias-Reason, I; De Carvalho, NS. MASP-1 and MASP-2 Serum Levels Are Associated With Worse Prognostic in Cervical Cancer Progression. *Front Immunol*. 2018; 9: 2742. Published online 2018 Nov 23. doi: 10.3389/fimmu.2018.02742
- Fonseca, FV; Tomasich, FD; Jung, JE; Maestri, CA; Carvalho, NS. The role of P16ink4a and P53 immunostaining in predicting recurrence of HG-CIN after conization treatment. *Rev Col Bras Cir*. 2016 Feb;43(1):35–41. doi: 10.1590/0100-69912016001008.PMID: 27096855
- Maestri CA, Nisihara R, Ramos GP, Mendes HW, Messias-Reason I, De Carvalho NS. Mannose-Binding Lectin Does Not Act as a Biomarker for the Progression of Preinvasive Lesions of Invasive Cervical Cancer. *Med Princ Pract* 2017;26:530–534. DOI: 10.1159/000485037.

"VER-E-TRATAR" AS TAXAS DE SOBRETRATAMENTOS SÃO JUSTIFICÁVEIS? UMA REVISÃO

"SEE AND TREAT" ARE OVERTREATMENT RATES JUSTIFIED? A REVIEW

Etelvino de Souza Trindade¹

1. Ex-professor da ESCS/FEPECS

Conflito de interesse: Nenhum

Endereço para correspondência: Instituto Verhum - SHIS, QI 3, Ed. Medical Plaza, Bloco C, Sala 101, Lago Sul, Brasília, DF, 71.605-200.

RESUMO

Objetivo: Verificar na literatura os resultados do tratamento "ver-e-tratar", levando em consideração os métodos de rastreamento rotineiros e de tratamento utilizados, nos países desenvolvidos, subdesenvolvidos e em desenvolvimento.

Metodologia: Pesquisa on line na Base Medline Embase. Foram incluídos além de trabalhos originais de pesquisa, revisões e meta-análises.

Resultados: A taxa de sobre tratamento depende do resultado da citologia, impressão colposcópica e idade da mulher. A busca pela rapidez e menor número de consultas para rastreamento e tratamento é justificada pela necessidade de diminuir a incidência e mortalidade pelo cancer de colo do útero. Quanto ao sobre tratamentos, se a citologia de alto grau corresponde à mesma impressão colposcópica a taxa fica em torno de 11,6%; se a citologia alto grau se associa à impressão colposcópica baixo grau, o sobre tratamento chega a 29,3%; se a citologia for baixo grau e a impressão colposcópica alto grau o sobre tratamento aumenta para 46,4%; e, se a citologia é baixo grau e há a mesma impressão colposcópica, o sobre tratamento atinge 72,9%.

Conclusão: O método "ver-e-tratar" tem suporte de evidência quando aplicado em mulheres com citologia de alto grau com a mesma impressão colposcópica. O maior desafio na prevenção do câncer do colo do útero é a desvantagem social das mulheres de alto risco para o câncer. Elas são mais vulneráveis por terem acesso limitado à saúde. Nos casos de não concordância citocolposcópica é mais prudente realizar a abordagem tradicional. Na Índia "ver-e-tratar", usando visualização com ácido acético e crioterapia diminuiu a mortalidade por câncer de colo de útero.

Palavras chaves: ver-e-tratar, rastreamento de câncer, citologia de Papanicolaou, colposcopia, VIA, tratamento do câncer, CAF, crioterapia.

ABSTRACT

Objective: To verify results of "see-and-treat" treatment in the literature, taking into account the routine screening and treatment methods used in developed, underdeveloped and developing countries.

Methodology: Search online at Base Medline Embase. In addition to original research papers, reviews and Meta-analyzes were included.

Results: Overtreatment rates depend on the result of cytology, colposcopy impression, and the woman's age. The search for speed and reduction of scheduling for screening is justified by the need to decrease the incidence and mortality of cervical cancer. Regarding to overtreatments, if high-grade cytology corresponds to the same colposcopy impression, the rate is around 11.6%. If high-grade cytology is associated to a low-grade colposcopy impression, overtreatment reaches 29.3%. If the cytology is low grade and the colposcopy impression is high grade, overtreatment rises even further, to 46.4%. And if cytology is low grade and there is the same colposcopy impression, overtreatment reaches 72.9%.

Conclusion: The "see-and-treat" method is supported by evidence when applied to women with high-grade cytology that corresponds to the same colposcopic impression. The biggest challenge in preventing cervical cancer is the social disadvantage of women at high risk for cancer. They are most vulnerable because they have limited access to health. In cases of cyto-colposcopy disagreement, the traditional approach is more prudent. In India, management "see-and-treat" with acetic acid visualization and cryotherapy has reduced mortality from cervical cancer.

Keywords: see-and-treat, cancer screening, Pap smear, colposcopy, VIA, cancer treatment, LEEP, cryotherapy.

INTRODUÇÃO

A ocorrência de sobretratamento, quando do uso da abordagem “ver-e-tratar”, proposta para as alterações celulares de alto grau do colo do útero, tem preocupado a comunidade científica e muitos estudos foram realizados, na tentativa de esclarecer a dimensão da questão.

A taxa de sobretratamento está correlacionada a três fatores: resultado da citologia, impressão colposcópica e idade da mulher.

Desde a metade dos anos 1990, esforços têm sido realizados para a prevenção do câncer do colo do útero nos países menos desenvolvidos, inovando o rastreamento. Esse é o caso da inspeção visual, associado, imediatamente ao tratamento pela cirurgia de alta frequência – CAF ou crioterapia. Essas intervenções têm sido sistematicamente promovidas a despeito de evidências incompletas, o que motiva controvérsias acerca do benefício para a saúde. Em decorrência disso, estudos e revisões de pesquisas têm sido feitos esclarecer benefícios e riscos desses protocolos¹.

A alta taxa de perda de seguimento está suficientemente comprovada ser, em parte, devida aos protocolos de múltiplas visitas para rastreamento e conduta.

Desde a comprovação que a vacina contra HPV não substituirá a prevenção secundária², a atenção foi dirigida para o rastreamento mais simples, apropriado para países pobres. O esforço tem sido para atingir as mulheres de meia-idade, por meio da inspeção do colo do útero após aplicação de ácido acético – VIA e pelo teste DNA/HPV, seguido da abordagem imediata ou a mais rápida possível. Além disso, se acrescenta custo-eficácia e potencial para reduzir a taxa de carcinoma invasor³⁻⁵.

O avanço na aplicação dessas estratégias é encorajado à revelia das controvérsias existentes a respeito. Evidentemente há críticas da abordagem não havendo a avaliação dos riscos⁶⁻⁸.

De acordo com a IARC (International Agency for Research on Cancer)⁹, estudos estão sendo realizados em mais de 40 países e têm fornecido suporte para aplicação dessas abordagens de baixa-tecnologia. Mas, há questões importantes a serem respondidas acerca dos próprios testes, definição de população alvo, controle de qualidade a longo prazo e capacitação de recursos humanos a serem empregados¹⁰⁻¹³.

MÉTODO

Na busca do esclarecimento, analisamos parte do conteúdo disponível, com base Medline Embase, incluindo como descritores a abordagem “ver-e-tratar”; os resultados citológicos de rastreamento para câncer do colo do útero correlacionados à neoplasia intraepitelial, diagnóstico colposcópico, VIA, criocauterização e CAF.

Os trabalhos selecionados para análise foram com foco na metodologia empregada, características das amostras, número de participantes e desfechos.

As publicações sobre “ver-e-tratar” podem levar o leitor a interpretações equivocadas. Nem sempre fica suficientemente claro a heterogeneidade nos estudos, que não é discutidas nas pesquisas, principalmente quando se originam na Ásia e África. O mais comum é a não informação clara no cotejamento entre os resultados obtidos com o método empregado. Isso se relaciona com a realização de citologia, colposcopia e CAF; citologia, VIA e CAF; somente VIA e CAF; citologia, colposcopia e criocauterização; citologia VIA e criocauterização; e, VIA e criocauterização. Para o leitor brasileiro essa heterogeneidade pode não ser percebida, pois a correlação usual é que “ver” é pela colposcopia e “tratar” é pela CAF. E, na Índia, países do Sudeste Asiático e África, onde existe a associação de altas taxas de incidência do câncer do colo do útero com carência de recursos materiais e humanos, é comum o “ver” se referir a VIA e o “tratar” ser a criocauterização.

RESULTADOS

Quando a citologia de alto grau corresponde à mesma impressão colposcópica, a taxa de sobretratamentos fica em torno de 11,6%; quando a citologia alto grau tem correspondência de impressão colposcópica de baixo grau, o sobretratamento chega a 29,3%; quando a citologia é baixo grau e a impressão colposcópica for alto grau o sobretratamento sobe para 46,4%. Também há estudos com citologia de baixo grau e impressão colposcópica de baixo grau e realização do “ver-e-tratar” e, nesses casos, a taxa de sobretratamento atingiu 72,9%¹⁴.

A taxa de sobretratamento de 11,6%, quando da concordância da citologia com a colposcopia, é similar a encontrada quando o tratamento é realizado com a abordagem tradicional em três etapas: rastreamento, diagnóstico (colposcopia e biopsia) e tratamento, cuja taxa referida varia entre 11% e 35%¹⁴. Esses resultados fornecem suporte ao uso do “ver-e-tratar”¹⁴.

A abordagem do “ver-e-tratar” sem o diagnóstico histológico resulta em que 80% a 90% dos casos não têm NIC 2 e mais^{15,16}. Portanto, um grande número das mulheres tratadas é de baixo risco para progressão para lesão de alto grau e não terão benefício com a terapêutica. O potencial de dano pelo tratamento não é somente devido a ele próprio, pois pode também influenciar negativamente sobre as mulheres, na elaboração de futuros programas de cobertura populacional, quando é essencial e determinante aferir custo-efetividade¹⁷.

Nos subgrupos em que não há a concordância da citologia com a impressão colposcópica, o sobretratamento aumenta, afastando-se das taxas que ocorrem com a abordagem tradicional. Por isso, esses casos são melhor conduzidos pela abordagem tradicional. Isso tem importância e se aplica principalmente para mulheres mais jovens ou com interesse em completar sua família. Fora desse universo, “ver-e-tratar” poderia ser usado, especialmente nas mulheres que foram esterilizadas ou que estão na pré-menopausa, em decisão compartilhada (médico e paciente). Os casos publicados sobre “ver-e-tratar” na circunstância citologia de baixo grau com a mesma correlação colposcópica (baixo grau) não devem ser tratados de imediato¹⁴.