

## Teste de micronúcleo para detecção de instabilidade genômica em lesão cervical por papilomavírus humano

*Micronucleus test to detect genomic instability in cervical lesion by human papillomavirus*

*Prueba de micronúcleo para detectar inestabilidad genómica en lesión cervical por virus del papiloma humano*

Campelo, Rômulo Costa<sup>1</sup>; Araújo, Sirley Silva<sup>2</sup>; Batista, Nelson Jorge Carvalho<sup>3</sup>; Viana, Magda Rogéria Pereira<sup>4</sup>; Andrade, Tércio Macedo<sup>5</sup>

Como citar este artigo: Campelo RC, Araújo SS, Batista NJC, Viana MRP, Andrade TM. Teste de micronúcleo para detecção de instabilidade genômica em lesão cervical por papilomavírus humano. J. nurs. health. 2020;10(2):e20102010

### RESUMO

**Objetivo:** analisar a produção científica acerca do teste de micronúcleo como instrumento para detecção de instabilidade genômica e dos fatores de risco para lesão intraepitelial cervical em pacientes com papilomavírus humano. **Método:** revisão integrativa de publicações dos últimos 10 anos, realizada no período de agosto de 2017 a junho de 2018, através da *Medical Literature Analysis and Retrieval System*, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *PubMed Central*. **Resultados:** quatro artigos foram analisados em que o teste de micronúcleo foi utilizado para detectar instabilidade genômica e risco de lesão intraepitelial cervical e seis artigos como biomarcador em diferentes estágios pré-neoplásicos, neoplásicos em lesões intraepiteliais e fatores de risco para o câncer cervical. **Conclusões:** o teste de micronúcleo é um método simples, rápido, barato e importante para detectar instabilidade genômica em células intraepiteliais cervicais que apresentam lesão sugestiva para o câncer de colo uterino.

**Descritores:** Neoplasias uterinas; *Papillomaviridae*; Testes para micronúcleos

### ABSTRACT

**Objective:** to analyze the scientific production about the micronucleus test as an instrument for detecting genomic instability and risk factors for cervical intraepithelial injury in patients with human papillomavirus. **Method:** integrative review of publications from the last 10 years, carried out from August 2017 to June 2018, through *Medical Literature Analysis and Retrieval System*, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences and *PubMed Central*. **Results:** four articles

1 Enfermeiro. Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA). Piauí (PI), Brasil. E-mail: romulocam14@gmail.com <http://orcid.org/0000-0002-8812-3915>

2 Enfermeira. Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA). Piauí (PI), Brasil. E-mail: sirleycastro@hotmail.com <http://orcid.org/0000-0003-2711-6129>

3 Biólogo. Doutor em Biologia Celular Molecular Aplicada à Saúde. Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA). Piauí (PI), Brasil. E-mail: nelsonjcb@hotmail.com <http://orcid.org/0000-0001-8326-1510>

4 Enfermeira. Mestra em Saúde da Família. Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA). Piauí (PI), Brasil. E-mail: magdarogeria@hotmail.com <http://orcid.org/0000-0003-3293-7095>

5 Enfermeiro. Mestre em saúde da Família. Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA). Piauí (PI), Brasil. E-mail: tercio.andrade@hotmail.com <http://orcid.org/0000-0002-7441-4447>



were analyzed in which the micronucleus test was used to detect genomic instability and risk of cervical intraepithelial injury and in six articles as a biomarker in different pre-neoplastic stages, neoplastic in intraepithelial injuries and risk factors for cervical cancer. **Conclusions:** the micronucleus test is a simple, fast, inexpensive and important method to detect genomic instability in cervical intraepithelial cells that present lesions suggestive of cervical cancer.

**Descriptors:** Uterine neoplasms; Papillomaviridae; Micronucleus tests

## RESUMEN

**Objetivo:** analizar la producción científica sobre la prueba de micronúcleos como instrumento para detectar la inestabilidad genómica y los factores de riesgo de lesión intraepitelial cervical en pacientes con virus del papiloma humano. **Método:** revisión integradora de publicaciones de los últimos 10 años, realizada desde agosto de 2017 hasta junio de 2018, a través de la Medical Literature Analysis and Retrieval System, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud y PubMed Central. **Resultados:** se analizaron cuatro artículos en los que se utilizó la prueba de micronúcleos para detectar la inestabilidad genómica y el riesgo de lesión intraepitelial cervical y en seis artículos como biomarcador en diferentes etapas preneoplásicas, neoplásico en lesiones intraepiteliales y factores de riesgo de cáncer cervical. **Conclusiones:** la prueba de micronúcleos es un método simple, rápido, económico e importante para detectar la inestabilidad genómica en células intraepiteliales cervicales que presentan lesiones sugestivas de cáncer cervical.

**Descriptores:** Neoplasias uterinas; Papillomaviridae; Pruebas de micronúcleos

## INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus que é transmitido através do contato sexual, mas o progresso da doença dependerá do tipo viral e do desenvolvimento da lesão.<sup>1</sup> O vírus é o fator determinante da neoplasia do colo uterino e infecções verrugosas. Nas últimas décadas, a infecção pelo HPV por tipos oncogênicos de alto risco tem sido reconhecida como uma causa necessária do câncer do colo do útero.<sup>2</sup>

O vírus HPV libera o Ácido Desoxirribonucleico (DNA) que penetra nas camadas mais profundas, contaminando as células basais do epitélio genital. O DNA viral está solto no núcleo da célula em lesões benignas, enquanto nas lesões malignas se une a célula do indivíduo, onde as proteínas celulares pRb e p53 dos genes E6 e E7 serão bloqueadas.<sup>3</sup>

Cerca de 630 milhões de homens e mulheres estão infectados com o HPV

em todo o mundo. No Brasil, estima-se que cerca de nove a 10 milhões de pessoas estejam infectadas com o vírus, com cerca de 700.000 novos casos esperados a cada ano. De todos os tipos de HPV, os oncogênicos de alto risco, 16 e 18, são os mais incidentes, com aproximadamente 105 milhões de pessoas positivas em todo o mundo.<sup>4-5</sup> Sendo que o tipo 18 é considerado mais prejudicial do que o 16, porque causa um desenvolvimento mais rápido do carcinoma. Existem também os oncogênicos de baixo risco, evidenciados principalmente pelos do tipo 6 e 11, que causam verrugas genitais.<sup>6</sup>

Atualmente, no Brasil, são utilizadas duas vacinas para o papilomavírus, bivalente e quadrivalente, ambas produzidas com as mesmas partículas que os vírus mais comuns encontrados nas neoplasias cervicais, HPV 18 e HPV 16. Além

desses tipos, a vacina quadrivalente também protege contra os tipos 6 e 11, que causam verrugas.<sup>7</sup>

Os Micronúcleos (MN) são estruturas encontradas no citoplasma da célula durante a divisão, cujas características são semelhantes ao núcleo principal quando avaliadas em microscópio óptico.<sup>8-9</sup> A formação de MN ocorre devido às alterações estruturais cromossômicas espontâneas ou aos fatores ambientais e falhas do fuso mitótico, em que os fragmentos denominados acêntricos não migram e são atrasados durante a anáfase, enquanto os outros cromossomos com centrômeros são direcionados para os polos do fuso. Esses fragmentos atrasados são chamados de MN e são muito menores que o núcleo principal da célula.<sup>10-12</sup>

Estudos utilizando MN para a determinação de danos genéticos foram realizados por vários anos. Assim, ensaios de MN podem ser usados para detectar grandes mutações cromossômicas, tornando os testes extremamente importantes por essa capacidade de detecção.<sup>13</sup> A elevação da frequência de MN demonstra ação genotóxica que pode estar associada à neoplasia.<sup>14</sup>

Nesse contexto, os MN são biomarcadores que permitem identificar danos no DNA e distinguir anormalidades no nível cromossômico do processo de divisão celular, especificamente durante a mudança de fase, da metáfase para a anáfase.<sup>15</sup> Portanto, o teste de MN é uma ferramenta eficaz que reflete a gravidade da doença e permite a detecção de danos não reparáveis,

como ocorre no diferentes tipos de cânceres.<sup>16-17</sup>

Este estudo justifica-se pela alta incidência de pacientes com HPV no Brasil e no mundo, tornando necessário um método de diagnóstico precoce para prevenir a progressão da doença ou até mesmo a detecção, quando o câncer uterino já estiver instalado. Sendo o teste de MN eficaz nessa investigação, avaliando a frequência do micronúcleo nas células uterinas.

Por essa razão, o presente trabalho propõe a seguinte indagação: como o teste de micronúcleo pode ser usado para detecção de instabilidade genômica na mucosa uterina em pacientes com papilomavírus humano? E este estudo objetiva analisar a produção científica acerca do teste de micronúcleo como instrumento para detecção de instabilidade genômica e dos fatores de risco para lesão intraepitelial cervical em pacientes com papilomavírus humano.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que seguiu seis etapas subsequentes: identificação da temática com elaboração da questão norteadora; critérios para inclusão/exclusão de artigos; busca dos artigos na base de dados; avaliação dos estudos e análise crítica; categorização dos estudos; interpretação dos achados.<sup>18</sup>

A revisão foi realizada no período de agosto de 2017 a junho de 2018, por meio da plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System*,

Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *PubMed Central*. Utilizaram-se como Descritores das Ciências da Saúde (DeCS): neoplasias uterinas, Papillomaviridae e teste de micronúcleo e outros cadastrados no *Medical Subject Headings (MeSH)*: *Uterine neoplasms, Papillomaviridae and Micronucleus tests*, sendo realizado o cruzamento simultâneo dos descritores utilizando o booleano “AND” entre eles, detalhado na Tabela 1. Foram incluídos os artigos em português, inglês e espanhol, que incluíam o tema estudado, descrito na íntegra e publicado nos últimos 10 anos. Como critério de exclusão,

optou-se por não utilizar artigos que não correspondessem ao objeto de estudo, textos incompletos, artigos que não estavam disponíveis na íntegra online, e que não forneciam informações suficientes para o assunto.

A pesquisa foi realizada empregando-se os descritores DECS/MESH:

*Papillomaviridae/Papillomaviridae, neoplasias uterinas/Uterine neoplasms e teste de micronúcleo/ Micronucleus tests*. A síntese dos descritores utilizados, as bases de dados e as referências selecionadas estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1: Distribuição das referências obtidas nas bases de dados MEDLINE, LILACS e PubMed, seguindo os descritores estabelecidos

Base de dados	Cruzamento dos descritores	Referências obtidas	Referências selecionadas
MEDLINE	Neoplasias uterinas AND teste de micronúcleo	27	09
MEDLINE	Papilomaviridae AND neoplasias uterinas	05	00
MEDLINE	Papilomaviridae AND neoplasias uterinas AND teste de micronúcleo	03	00
LILACS	Neoplasias uterinas AND teste de micronúcleo	01	00
LILACS	Papilomaviridae AND neoplasias uterinas	00	00
LILACS	Papilomaviridae AND neoplasias uterinas AND teste de micronúcleo	00	00
PubMed	<i>Uterine neoplasms AND Micronucleus tests</i>	21	01
PubMed	<i>Papillomaviridae AND Uterine neoplasms</i>	04	00
PubMed	<i>Papillomaviridae AND Uterine neoplasms AND Micronucleus tests</i>	03	00
<b>TOTAL</b>		<b>64</b>	<b>10</b>

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

Para análise dos dados foi utilizada a recomendação metodológica do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta (PRISMA)*, que de início consistiu na leitura prévia dos títulos e resumos para avaliação temática, seguida da seleção dos artigos enquadrados nos objetivos estabelecidos e critérios de inclusão. Por fim, avaliação integral

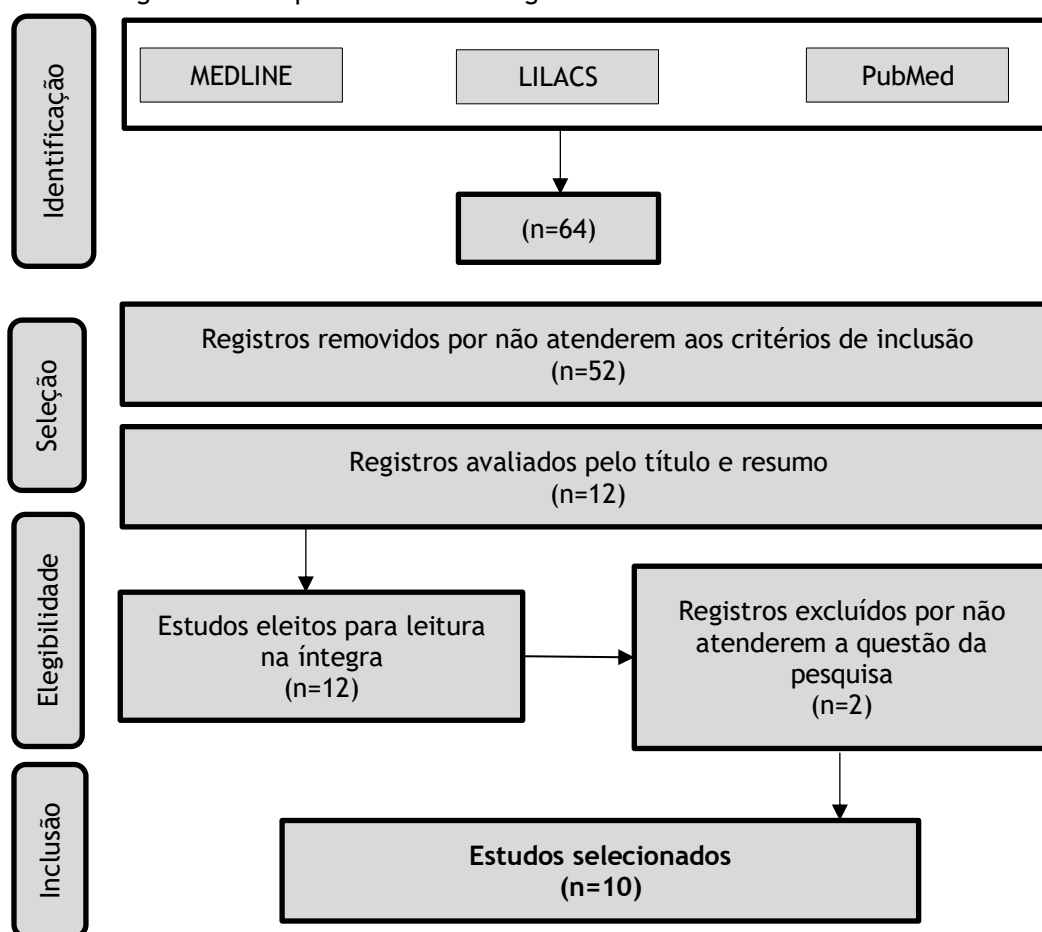
dos artigos selecionados para nova triagem e síntese crítica dos estudos escolhidos criteriosamente. A amostra foi composta por artigos científicos que tratam do teste de micronúcleo como instrumento para detecção de instabilidade genômica e dos fatores de risco para lesão intraepitelial cervical em pacientes com

papilomavírus humano publicados de 2007 a 2017, conforme Figura 1.

Foram selecionadas as publicações após a leitura minuciosa dos resumos, que tratam do teste de micronúcleo como instrumento para detecção de instabilidade genômica e

dos fatores de risco para lesão intraepitelial cervical em pacientes com papilomavírus humano como objeto de estudo, procedendo em seguida, para a análise e interpretação dos resultados. Os artigos foram lidos e analisados de forma sistematizada.

Figura 1. Fluxograma da etapa de busca de artigos



Fonte: elaborado pelos autores, 2018.

## RESULTADOS

No decorrer da elaboração da pesquisa fez-se um levantamento das publicações pertinentes ao tema e foram encontrados 64 estudos. Após este levantamento, empregaram-se como critério de escolha, os estudos publicados nos anos de 2007 a 2017,

nos idiomas em português, inglês e espanhol, foram utilizados textos completos e que fossem relevantes ao tema. Com isso, 10 publicações foram obtidas refinadas de acordo com os objetivos do estudo e distribuídas em diferentes periódicos, de acordo com Tabela 1.

De modo geral, os estudos selecionados tratam do teste de micronúcleo como instrumento para detecção de instabilidade genômica e dos fatores de risco para lesão intraepitelial cervical em pacientes com papilomavírus humano, dessa forma podendo ser utilizado como método de diagnóstico precoce do HPV e/ou a detecção do câncer do colo do útero.

De acordo com a análise dos dados coletados nas bases: MEDLINE, LILACS e PubMed, observou-se que em 2011 (30%) houve um maior número de publicações sobre estudos que abordassem o foco da temática, seguido dos anos de 2008 (20%) e 2013 (20%). Em relação aos anos de publicação de estudos, identificou-se que em 2010, 2015 e 2016, o número de publicações permaneceu o mesmo.

Não foram encontrados estudos sobre o tema em 2007, 2009, 2012, 2014 e 2017. Em relação aos autores, observa-se que todos os artigos selecionados foram publicados por médicos.

Quanto ao periódico, percebeu-se uma variedade de publicações em diferentes revistas. Quanto à metodologia do estudo, observou-se uma pequena diversidade nos estudos analisados, caracterizando a maior frequência de estudos quantitativos. Foi possível destacar que todos os artigos disponíveis foram na língua inglesa.

A partir da análise dos resultados dos estudos selecionados foi possível identificar os principais resultados acerca do teste de MN para detecção de instabilidade genômica em lesão cervical por papilomavírus humano (Quadro 2).

Tabela 1: Distribuição das publicações segundo ano e título do periódico

Ano	Periódico	Frequência	n%
2008	Sao Paulo Med. J.	01	10%
2008	International Journal of Radiation Biology	01	10%
2010	O Tohoku Journal of Experimental Medicine	01	10%
2011	Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica C	01	10%
2011	Acta Cytologica	01	10%
2011	Diagnostic Cytopathology	01	10%
2013	Turkish journal of pathology	01	10%
2013	Toxicology	01	10%
2015	Int J Clin Exp Pathol	01	10%
2016	Molecular medicine reports	01	10%

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

Quadro 2: Distribuição dos principais resultados dos artigos selecionados

Autores	Principais Resultados
Samanta S, Dey P, Gupta N, Mouleeswaran KS, Nijhawan R. <sup>19</sup>	A pontuação média do MN foi de 2,8667 ± 2,20866 no grupo 1 e 8,3478 ± 6,44987 no grupo 2. O teste t de <i>Student</i> mostrou diferença significativa do escore de MN no grupo 2 em comparação ao grupo 1 (P <0,0001). O escore MN pode ser útil na identificação dos casos verdadeiros de NIC que são rotulados incorretamente como ASCUS no esfregaço cervical.
Gonzalez SEF, Anguiano EA, Herrera AM, Escutia-Calzada D, Pichardo CO. <sup>20</sup>	O estudo constatou que o LQM402 exibia citotoxicidade seletiva contra algumas células, além disso os testes de MN demonstraram atividade não genotóxica para esse composto em camundongos <i>Salmonella typhimurium</i> e CD1, respectivamente. Portanto, o LQM402 pode ser um promissor e seguro composto de câncer anti-cervical.
Samanta S, Dey P, Nijhawan R. <sup>21</sup>	Os escores de MN do IC e do HSIL foram significativamente altos em comparação ao grupo normal (p <0,000), inflamatório (p <0,000), ASC-US (p <0,000) e LSIL (p <0,000) (análise de variância) teste). O LSIL mostrou diferença significativa nos grupos normal (p = 0,043), inflamatório (p = 0,019), HSIL (p <0,000) e CI (p <0,000), mas não no grupo ASC-US (p = 0,342).
Herd O, Francis F, Kotzen J, Smith T, Nxumalo Z, Muller X, et al. <sup>22</sup>	Pacientes com câncer do colo do útero apresentaram valores mais altos de MN do que controles saudáveis, com HIV positivo pacientes com os maiores valores de MN. Diferenças entre grupos foram significativas ao usar um método de pontuação que corrige MN falso positivo e falso negativo.
Ambroise MM, Balasundaram K, Phansalkar M. <sup>23</sup>	Não houve variação significativa nas contagens de MN e BNC com fatores de risco como idade, tempo de vida, número de gestações e abortos. A contagem de MN e as células BNC variaram significativamente apenas com NIC e carcinoma invasivo.
Campos LMFR, Dias FL, Antunes LMG, Murta EFC. <sup>24</sup>	A prevalência de micronúcleos em células cervicais uterinas esfoliadas foi maior em pacientes com um ou mais fatores de risco para câncer do colo do útero do que em pacientes sem fatores de risco.
Shi YH, Wang BW, Tuokan T, Li QZ, Zhang YJ. <sup>25</sup>	Maior frequência de MN no HSIL em comparação com o LSIL em esfregaços TCT/menor frequência MN em mulheres com tipos de HPV de alto risco em comparação com os tipos de baixo risco.
Milosevic-Djordjevic O, Gruzicic D, Vaskovic Z, Marinkovic D. <sup>26</sup>	Maiores escores MN em HSIL e carcinoma invasivo em comparação com LSIL, inflamação e normal.
Slonina D, Biesaga B, Urbanski K, Kojs Z. <sup>27</sup>	Embora tenham sido observadas variações individuais nos escores de grau de reações nos tecidos normais em pacientes com câncer, não foi encontrada relação significativa entre a indução de MN, seja em fibroblastos ou queratinócitos, e efeitos agudos e tardios.
Samanta S, Dey P, Gupta N, Mouleeswaran KS, Nijhawan R. <sup>19</sup>	Maior frequência de MN no HSIL (não significativamente maior que a LSIL). Pacientes com LSIL e HSIL podem estar correlacionados com a idade dos pacientes com LSIL, uma vez que a idade afeta a frequência de MN.

MN: micronúcleo; NIC: lesão intraepitelial cervical; ASC-US: células inflamatórias e anormais de significado indeterminado; CI: câncer invasivo; HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; HIV: vírus da imunodeficiência humana; BNC: células binucleadas; TCT: teste de citologia thinprep.

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

## DISCUSSÃO

Após a pesquisa e categorização dos artigos publicados entre 2007 e 2017, os mesmos foram divididos em duas categorias, descritas como Análise da frequência de micronúcleos como instrumento para detecção de instabilidade genômica e risco de lesão intraepitelial cervical, em que quatro artigos foram analisados; enquanto que na segunda categoria denominada O teste de micronúcleo como biomarcador em diferentes estágios pré-neoplásicos, neoplásicos em lesões intraepiteliais e fatores de risco para o câncer cervical, foram analisados seis artigos, apresentando um total de 10 estudos.

### **Análise da frequência de micronúcleos como instrumento para detecção de instabilidade genômica e risco de lesão intraepitelial cervical**

Nesta categoria, foram selecionados quatro estudos que relataram a análise da frequência de micronúcleos como instrumento para detecção de instabilidade genômica e risco de câncer. O MN é um pequeno núcleo adicional que é formado por mutações cromossômicas ou fragmentos durante a divisão celular. A quebra estrutural assimétrica ou anomalia de um cromossomo pode estar relacionada ao não reparo ou dano ao DNA ou incompatibilidade de cromossomo por causa de seu mau funcionamento mitótico. Com o notável aumento da frequência de MN em células esfoliadas, observa-se uma grande variedade de condições, como exposição aos pesticidas, à radioterapia, ao tabagismo, ao

estresse oxidativo e aos defeitos genéticos no ponto de checagem do ciclo celular ou reparo de DNA.<sup>19</sup> O teste de MN detecta cromossomos danificados que não foram atraídos para o polo do fuso devido à falta de um centrômero. O teste também mostra fragmentos cromossômicos que não foram incorporados ao núcleo no final da telófase mitótica.<sup>20</sup>

A avaliação da frequência do MN é fácil, simples e confiável, e pode ser útil para identificar casos verdadeiros de lesão intraepitelial cervical que são rotulados como células escamosas atípicas de significado indeterminado em esfregaços cervicais.<sup>20</sup> Durante décadas, o teste de MN tem sido usado para medir e biomonitorar a genotoxicidade de vários carcinógenos, como metais, drogas antineoplásicas e poluentes. Outro estudo também demonstrou a sua utilização como um biomarcador cromossômico de danos, instabilidade do genoma e risco de câncer e susceptibilidade genética para mutações. Assim, espera-se maior frequência de MN em condições pré-neoplásicas.<sup>21</sup>

A prevalência de MN em células epiteliais tem sido considerada um potencial indicador específico para o câncer. Pesquisa ocasional mostrou aumento do MN no câncer do colo do útero e sugere um escore para a avaliação da frequência de MN na esfoliação cervical, como um parâmetro complementar para estabelecer o risco de câncer. É possível pontuar e comparar o MN em todo o espectro de lesões cervicais, incluindo células escamosas inflamatórias atípicas de significado indeterminado, intraepitelial



escamosa de baixo grau, lesão intraepitelial escamosa de alto grau e câncer invasivo. Também é possível mostrar que o aumento da frequência de MN poderia ser utilizado como instrumento para detecção condições pré-neoplásicas diferentes, permitindo um diagnóstico mais rápido das manifestações das características clínicas e que pode ser especificamente explorado na triagem de uma população de alto risco para um câncer específico.<sup>22</sup>

### **O teste de micronúcleo como biomarcador em diferentes estágios pré-neoplásicos, neoplásicos em lesões intraepiteliais e fatores de risco para o câncer cervical**

Seis estudos foram selecionados nesta categoria. O teste de MN é muito relevante para o biomonitoramento de possíveis danos causados por quimioterápicos, radiação, substâncias químicas tóxicas e poluentes, além de ser bastante seguro e útil para prevenir o risco de câncer. Esse teste tem se mostrado um ótimo instrumento para auxiliar na identificação de possíveis malignidades em amostras de exames citológicos. A avaliação da frequência de MN é considerada uma ferramenta eficaz para triagem e análise de risco e/ou transformação maligna no colo uterino. Esse teste pode ser realizado satisfatoriamente, quando associado com exames de Papanicolaou de rotina.<sup>23</sup>

Além dos fatores genéticos, vários fatores ambientais também foram implicados no processo neoplásico. Entre eles, a infecção pelo HPV e o tabagismo, o que aumenta a

progressão do tumor induzido pelo HPV. O tabagismo também é relatado como um dos fatores de risco mais significativos para o câncer do colo do útero, tendo em vista a exposição direta do DNA das células epiteliais à nicotina e cotinina, ou mesmo reações com os produtos metabólicos do fumo, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas aromáticas. Além desses fatores, o uso de álcool é um fator de risco indireto para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, desencadeando a transformação maligna das lesões do HPV.<sup>24</sup>

Vários fatores estão envolvidos na carcinogênese cervical, como idade, duração da vida e número de gestações. No entanto, não houve variações significativas nas contagens de MN com esses fatores. As contagens aumentaram significativamente apenas com lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) ou lesões de carcinoma invasivo.<sup>25</sup>

Observa-se também que a expressão positiva do HPV de alto risco é significativamente maior nas lesões pré-cancerosas e no câncer do colo do útero em comparação aos grupos não neoplásicos. A infecção por HPV de alto risco é a principal causa do desenvolvimento de carcinoma cervical e, portanto, a detecção do DNA do HPV é essencial para rastrear lesões pré-cancerosas cervicais.<sup>26</sup> No entanto, a detecção do DNA do HPV serve apenas como uma ferramenta de diagnóstico qualitativa. Como o custo da detecção do DNA do HPV é muito alto, e não é comum em nações em desenvolvimento, foi observado um método simples e rápido para detectar danos cromossômicos. Esse

procedimento favorece a correlação entre diferentes sistemas de avaliação biológica, como a combinação da contagem de MN que pode servir como um meio eficaz para rastrear lesões cervicais pré-cancerosas.<sup>27</sup>

O número de MN está diretamente relacionado à gravidade do dano genético. Células contendo vários MN tendem a apresentar mais danos genéticos do que aquelas com um único MN. Os dados coletados durante o estudo dessas células parecem sugerir que fatores como infecção por HPV, número de gestações, NIC e inflamação tendem a ser mais clastogênicos, pois aumentam a frequência de células contendo mais de três micronúcleos. Isso poderia explicar o número de micronúcleos encontrados na metaplasia.<sup>24</sup>

A avaliação da frequência de MN é significativamente maior nas lesões de HSIL em comparação ao grupo de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL). Os resultados da análise do estudo indicam que a contagem de MN apresenta um alto grau de sensibilidade e especificidade para identificar lesões de HSIL.<sup>28</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos no presente estudo evidenciam que o teste do micronúcleo pode ser utilizado como um importante biomarcador na identificação de instabilidade genômica em células intraepiteliais do colo uterino e que a prevalência de micronúcleos em células cervicais uterinas esfoliadas foi maior em pacientes com um ou mais fatores de risco para câncer do colo do útero do que em pacientes sem fatores de risco.

Portanto, o teste de micronúcleo, como descrito, é simples, rápido, barato e muito importante porque detecta com precisão o dano celular sugestivo de câncer, além de poder auxiliar na detecção de alterações celulares no exame Papanicolau regular.

Sendo assim, o teste de micronúcleo pode ser utilizado como biomarcador em diferentes estágios pré-neoplásicos, neoplásicos em lesões intraepiteliais e fatores de risco, associado à análise da frequência de micronúcleos em células da mucosa uterina de pacientes diagnosticados com HPV e pessoas saudáveis. Entretanto, o mesmo será mais bem evidenciado com a realização de novos estudos em grupos amostrais maiores, sendo importante para elucidar a correlação da frequência de micronúcleos, para que no futuro seja utilizado como uma ferramenta importante para o diagnóstico precoce do câncer do colo do útero, minimizando a progressão da doença, proporcionando uma melhor resposta ao tratamento, qualidade de vida e sobrevivência do paciente.

Salientam-se limitações para a elaboração deste estudo, pelo baixo número de publicações que retratem o teste de micronúcleo, e a utilização desse teste em pacientes com papilomavírus humano para detecção de neoplasias uterinas. Destarte, faz-se necessária a elaboração de novas pesquisas com o objetivo de conferir o teste de micronúcleo a eficiência devida, como ferramenta eficaz e ampla na detecção de instabilidade genômica e dos fatores de risco para

lesão intraepitelial cervical em pacientes com papilomavírus humano.

## REFERÊNCIAS

1 Silva EJ, Corrêa MMJ, Santos MAT, Flores LS. Considerações relacionadas ao diagnóstico e tratamento do papilomavírus humano (HPV) em cavidade oral. *Rev. odontol. Univ. Cid. São Paulo (Online)*. [Internet]. 2016[acesso em 2019 jun 25];28(2):117-25. Disponível em: <http://publicacoes.unicid.edu.br/index.php/revistadaodontologia/article/view/221/119>

2 Teixeira LO, Vieira VC, Germano FN, Gonçalves CV, Soares MA, Martinez AMB. Prevalência dos tipos de Papilomavírus Humano em mulheres atendidas em um Hospital Universitário no Sul do Brasil. *Medicina (Ribeirao Preto, Online)*. [Internet]. 2016[acesso em 2019 jun 25];49(2):116-23. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/118395/115949>

3 Nogueira KRC, Moraes MM. Cervical cancer prevention: the knowledge of users in a family health team. *Rev. enferm. UFPE on line*. [Internet]. 2017[cited 2019 Jun 25]; 11(5):1892-901. Available from: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/23338/18940>

4 Abreu MNS, Soares AD, Ramos DAO, Soares FV, Filho GN, Valadão AF, Motta PG. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. *Ciê. Saúde Colet.* [Internet]. 2018[acesso em 2019 jun 25]; 23(3):849-60. Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/csc/v23n3/1413-8123-csc-23-03-0849.pdf>

5 Krashias G, Koptides D, Christodoulou C. HPV prevalence and type distribution in Cypriot women with cervical cytological abnormalities. *BMC infect. dis.* [Internet]. 2017[cited 2019 Jun 25];346(17):1-10. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434522/pdf/12879\\_2017\\_Article\\_2439.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434522/pdf/12879_2017_Article_2439.pdf)

6 Almeida APM, Machado AP, Almeida FG, Ávila LS, Prata TTM, Almeida LZ, et al. Infecção por múltiplos tipos papilomavirus humano em mulheres jovens sexualmente ativas. *Medicina (Ribeirao Preto, Online)*. [Internet]. 2015[acesso em 2019 jun 25];48(6):573-9. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/114941/112656>

7 Guedes MCR, São Bento PAS, Telles AC, Queiroz ABA, Xavier RB. Vaccine of the human papilloma vírus and cervical cancer: a reflection. *Rev. enferm. UFPE on line* [Internet]. 2017[cited 2019 Jun 25];11(1):224-31. Available from: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/11897/14370>

8 Merlo DF, Agramunt S, Anna L, Besselink H, Botsivali H, Brady NJ, et al. Micronuclei in cord blood lymphocytes and associations with biomarkers of exposure to carcinogens and hormonally active factors, gene polymorphisms, and gene expression: the NewGeneris cohort. *Environ. health perspect.* [Internet]. 2014[cited 2019 Jun 25]; 122(2):193-200. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/a>

articles/PMC3914866/pdf/ehp.1206324.pdf

9 Eker ED, Koyuncu H, Sahin NO, Yuksel A, Berkoz M, Diler SB, et al. Determination of genotoxic effects of hookah smoking by micronucleus and chromosome aberration methods. *Med. sci. monit.* [Internet]. 2016[cited 2019 Jun 25];22:4490-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5120646/pdf/medscimonit-22-4490.pdf>

10 Carrard VC, Costa CH, Ferreira LA, Lauxen IS, Rados PV. Teste dos micronúcleos: um biomarcador de dano genotóxico em células descamadas da mucosa bucal. *Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre.* [Internet]. 2007[acesso em 2019 jun 25];48(1/3):77-81. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/RevistadaFaculdadeOdontologia/article/view/7512/4795>

11 Dietz J, Diehl AS, Prolla JC, Furtado CD, Furtado AD. Pesquisa de micronúcleos na mucosa esofágica e sua relação com fatores de risco ao câncer de esôfago. *AMB rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2000[acesso em 2019 jun 25];46(3):207-11. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ramb/v46n3/3078.pdf>

12 Adam ML, Pini C, Túlio S, Cantalice JCLL, Torres RA, Correia MTS. Assessment of the association between micronuclei and the degree of uterine lesions and viral load in women with human papillomavirus. *Cancer genomics proteomics.* [Internet]. 2015[cited 2019 Jun 25];12(2):67-71. Available from: <http://cgp.iiarjournals.org/content/1>

2/2/67.full.pdf+html?sid=24efc87b-3f78-4586-b2a5-6e4ec0e9087f

13 Chequer FMD. Utilização do teste de micronúcleo na avaliação da toxicidade dos azo corantes disperse Red 1, Disperse Orange 1, e Disperse Red 13 [dissertação] [Internet]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo; 2008[acesso em 2020 jul 08]. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-14092008-235513/pt-br.php>

14 Flores M, Yamaguchi MU. Teste do Micronúcleo: uma triagem para avaliação genotóxica. *Revista saúde e pesquisa* [Internet]. 2008[acesso em 2019 jun 25];1(3):337-40. Disponível em: <http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/907/702>

15 Nersesyan A, Kundi H, Fenech H, Bolognesi C, Misik L, Hartmann H, et al. Micronucleus assay with urine derived cells (UDC): a review of its application in human studies investigating genotoxin exposure and bladder cancer risk. *Mutat. res., Rev. mutat. res.* 2014[cited 2019 Jun 25];762:37-51. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574214000234?via%3Dihub>

16 Alves JS, Silva FR, Silva GF, Salvador M, Rohr KKP, Santos CEI, et al. Investigation of potential biomarkers for the early diagnosis of cellular stability after the exposure of agricultural workers to pesticides. *An. acad. bras. ciênc.* [Internet]. 2016[cited 2019 Jun 25];88(1):349-60. Available from:

<http://www.scielo.br/pdf/aabc/v88n1/0001-3765-aabc-201520150181.pdf>

17 Carvalho MB, Ramirez A, Gattas GJF, Guedes AL, Amar A, Rapoport A, et al. Correlação entre a evolução clínica e a frequência de micronúcleos em células de pacientes portadores de carcinomas orais e da orofaringe. *AMB rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2002[acesso em 2019 jun 25];48(3):317-22. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v48n4/14201.pdf>

18 Botelho LLR, Cunha CCA, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Revista eletrônica gestão e sociedade* [Internet]. 2011[acesso em 2019 jun 25];5(11):121-36. Disponível em: <https://www.gestoesociedade.org/gestoesociedade/article/view/1220/906>

19 Samanta S, Dey P, Gupta N, Mouleeswaran KS, Nijhawan R. Micronucleus in atypical squamous cell of undetermined significance. *Diagn. cytopathol.* [Internet]. 2011[cited 2019 Jun 26];39(4):242-4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dc.21368>

20 Gonzalez SEF, Anguiano EA, Herrera AM, Escutia-Calzada D, Pichardo CO. Cytotoxic, pro-apoptotic, pro-oxidant, and non-genotoxic activities of a novel copper (II) complex against human cervical câncer. *Toxicology.* 2013[cited 2019 Jun 26];314(1):155-65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X13002370?via%3Dihub>

21 Samanta S, Dey P, Nijhawan R. Micronucleus in cervical intraepithelial

lesions and carcinoma. *Acta cytol.* 2011[cited 2019 Jun 26]; 55(1):42-7. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/320792>

22 Herd O, Francis F, Kotzen J, Smith T, Nxumalo Z, Muller X, et al. Chromosomal radiosensitivity of human immunodeficiency virus positive/negative cervical cancer patients in South Africa. *Mol. Med. Rep.* [Internet]. 2016[cited 2019 Jun 26];13(1):130-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4686097/pdf/mmr-13-01-0130.pdf>

23 Ambroise MM, Balasundaram K, Phansalkar M. Predictive value of micronucleus count in cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Turk patoloji dergisi.* 2013[cited 2019 Jun 26];29(3):171-8. Available from: [http://www.turkjpath.org/pdf/pdf\\_TP\\_PD\\_1612.pdf](http://www.turkjpath.org/pdf/pdf_TP_PD_1612.pdf)

24 Campos LMFR, Dias FL, Antunes LMG, Murta EFC. Prevalence of micronuclei in exfoliated uterine cervical cells from patients with risk factors for cervical cancer. *Sao Paulo med. j.* [Internet]. 2008[cited 2019 Jun 26];126(6):323-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/spmj/v126n6/06.pdf>

25 Shi YH, Wang BW, Tuokan T, Li QZ, Zhang YJ. Association between micronucleus frequency and cervical intraepithelial neoplasia grade in Thinprep cytological test and its significance. *International journal of clinical and experimental pathology* [Internet]. 2015[cited 2019 Jun 26];8(7):8426-32. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4555741/pdf/ijcep0008-8426.pdf>

26 Milosevic-Djordjevic O, Stosic I, Grujicic D, Bankovic D, Arsenijevic S. Cervical precancerous lesions - chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes in relation to lesion stage, age and smoking habits. *Acta obstet. gynecol. scand.* [Internet]. 2011[cited 2019 Jun 26];90(2011):1082-7. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0412.2011.01230.x>

27 Slonina D, Biesaga B, Urbanski K, Kojis Z. Comparison of chromosomal radiosensitivity of normal cells with and without HRS-like response and normal tissue reactions in patients with cervix cancer. *Int. j. radiat. biol.* [Internet] 2008[cited 2019 Jun 26];84(5):421-8. Available from: <https://doi.org/10.1080/09553000802029910>

28 Milosevic-Djordjevic O, Grujicic D, Vaskovic Z, Marinkovic D. High micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes of untreated cancer patients irrespective of gender, smoking and cancer sites. *Tohoku j. exp. med.* [Internet]. 2010[cited 2019 Jun 26];220(2):115-20. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/220/2/220\\_2\\_115/\\_pdf/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/220/2/220_2_115/_pdf/-char/en)

Data de submissão: 08/01/2019  
Data de aceite: 05/07/2020  
Data de publicação: 15/07/2020