

AVALIAÇÃO DO COMPRIMENTO RELATIVO DOS TELÔMEROS DE CÉLULAS ENDOCERVICAIS EM MULHERES ATENDIDAS EM AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA

**PATRÍCIA LAVANDOSKI^{1,2*}, GREICE BOZZA^{2,3}, IVANA LORAINÉ
LINDEMANN^{2,4}, SILVANE NENÊ PORTELA^{2,5}, JOSSIMARA POLETTINI^{2,6},
GUSTAVO OLSZANKI ACRANI^{2,7}**

1 Introdução

Os telômeros são sequências repetitivas dos nucleotídeos TTAGGG localizadas nas extremidades dos cromossomos, desempenhando um papel crucial na manutenção da estabilidade cromossômica ao proteger o DNA de processos erosivos e do envelhecimento celular (O'Sullivan; Karlseder, 2010). De acordo com a literatura, fatores como o avanço da idade, status socioeconômico, tabagismo e índice de massa corporal (IMC) parecem contribuir para o encurtamento dos telômeros (Brown; Needham; Ailshire, 2017; Lee et al., 2015; Song et al., 2010). Embora o encurtamento dos telômeros tenha sido inicialmente associado a uma maior predisposição ao desenvolvimento de tumores, estudos recentes sugerem que telômeros alongados também podem desempenhar um papel nesse processo (Tsatsakis et al., 2023). Nesse contexto, Chen e colaboradores (2019) demonstraram que telômeros alongados em células do colo uterino estão associados a um maior risco de câncer cervical, destacando seu potencial como biomarcador precoce para desfechos clínicos negativos.

2 Objetivos

O objetivo do presente estudo foi analisar o comprimento relativo dos telômeros de células endocervicais coletadas em exame de Papanicolau de mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde e investigar a relação de fatores sociodemográficos, biopsicossociais e clínicos com o comprimento telomérico relativo de mulheres atendidas em ambulatório de ginecologia para exames de rastreio.

1 Estudante de medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Passo Fundo*, XXXX, grupo de pesquisa: “Inovação em Saúde Coletiva: políticas, saberes e práticas de promoção da saúde”, contato: lavandoski.pati@estudante.uffs.edu.br

2 Grupo de Pesquisa: “Inovação em Saúde Coletiva: políticas, saberes e práticas de promoção da saúde.”

3 Estudante de medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Passo Fundo*.

4 Doutorado em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Passo Fundo*.

5 Médica Ginecologista Obstetra, Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Passo Fundo*.

6 Doutorado em Patologia, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Passo Fundo*.

7 Doutorado em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal da Fronteira Sul, **Orientador**.

3 Metodologia

Foi realizado um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP-UFFS), sob o protocolo 3.736.932. As coletas foram realizadas entre dezembro de 2021 e 2023. Foram incluídas mulheres com idade entre 18 e 64 anos atendidas no ambulatório de atendimento secundário da UFFS, Campus Passo Fundo – RS, via Sistema único de Saúde, com coleta de exame citopatológico cervical em meio líquido. Os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados por questionário padronizado durante a consulta. As amostras foram submetidas à extração de DNA para avaliação do comprimento relativo de telômeros por PCR em tempo real, conforme descrito por Cawthon (2002). Para cada amostra, foram realizadas duas reações: uma para a amplificação da sequência telomérica e outra para o gene autossômico de cópia única 36B4. A análise dos resultados foi conduzida utilizando o método comparativo $2^{-\Delta\Delta CT}$ e os dados foram expressos como comprimento telomérico relativo (razão T/S). Para a análise do desfecho, a variável dependente foi dicotomizada com base na distribuição dos valores da razão T/S. Os valores situados nos intervalos interquartis (IQR) inferiores à mediana das amostras foram agrupados, representando um menor comprimento telomérico relativo. Da mesma forma, os valores nos quartis superiores à mediana foram agrupados para representar um maior comprimento telomérico relativo. A distribuição do desfecho em relação às variáveis independentes foi avaliada utilizando o teste do Qui-quadrado, com um nível de significância de 5% (erro α de 5%), empregando o software PSPP (distribuição livre).

4 Resultados e Discussão

A amostra, composta de 117 participantes, apresentou predomínio de mulheres entre 19 e 45 anos (53%), autodeclaradas brancas (69,8%), com 5 ou mais anos de estudo (59,3%), da religião católica (64,1%) e com sobrepeso (35,4%). Assim como em outros estudos, os dados demonstram uma maior prevalência de participantes em idade reprodutiva e em consonância com a recomendação do Ministério da Saúde para realização do exame de rastreio (Martins et al., 2023).

Em relação ao desfecho, a mediana obtida para a razão T/S foi de 3,59 (IQR 1,49 – 8,69), com 59 mulheres (50,4%) apresentando resultados superiores a esse valor. Em relação às doenças crônicas avaliadas (DM e HAS), bem como à infecção por HPV, não foram observadas diferenças estatísticas na distribuição do comprimento relativo dos telômeros entre os grupos (Tabela 1). Entre as variáveis sociodemográficas e biopsicossociais avaliadas,

apenas a faixa etária parece estar estatisticamente relacionada ao desfecho, sendo descrita uma maior frequência de telômeros com maior comprimento relativo entre mulheres com mais de 45 anos (61,8%, $p=0,02$) (Tabela 2). De acordo com a literatura, fatores como a idade avançada, etnia não europeia, tabagismo ou ainda níveis séricos de triglicérides e glicose elevados estão associados com telômeros mais curtos em células sanguíneas (Révész et al., 2016). Embora poucos estudos tenham investigado o impacto de variáveis clínicas e sociodemográficas no comprimento telomérico em células cervicais, uma pesquisa comparando o impacto da infecção por HPV sobre diferentes tipos celulares revelou um encurtamento dos telômeros em esfregaços cervicais de mulheres infectadas, mas não em células sanguíneas (Pańczyszyn; Boniewska-Bernacka; Głąb, 2020). Esses dados sugerem uma heterogeneidade de resposta entre populações celulares distintas frente a um mesmo estímulo, podendo explicar as divergências encontradas acerca do efeito da idade no comprimento telomérico entre diferentes estudos. É importante ressaltar que os resultados apresentados podem estar sujeitos a vieses de seleção e que algumas variáveis analisadas, como cor da pele e idade da sexarca, podem não ter apresentado relações significativas devido ao tamanho amostral reduzido.

Ainda, a literatura demonstra uma associação entre telômeros alongados em amostras de exames citopatológicos e um maior risco de desenvolvimento de câncer cervical (Chen et al., 2019). Nesse sentido, considerando-se o potencial valor preditivo do comprimento telomérico para o desenvolvimento de lesões malignas, o aumento na prevalência de telômeros alongados nas células cervicais em mulheres com mais de 45 anos poderia apontar para uma maior necessidade ou frequência de rastreamento para câncer de colo uterino nessa população.

Tabela 1. Distribuição da razão T/S conforme doenças crônicas e infecção por HPV. Passo Fundo, 2021 a 2023. (n=117).

Variáveis	Razão T/S				p
	≤ 3,59		> 3,59		
	n	%	n	%	
Diabetes mellitus (n=116)					
Sim	5	41,7	7	58,3	0,542
Não/ não sabe	53	51	51	49	
Hipertensão arterial sistêmica (n=116)					
Sim	15	40,5	22	59,5	0,163
Não/ não sabe	43	54,4	36	45,6	
PCR positivo para HPV (n=79)					
Sim	9	39,1	14	60,9	0,109
Não	33	58,9	23	41,4	

Tabela 2. Distribuição da razão T/S conforme variáveis sociodemográficas e biopsi-
 cossocial. Passo Fundo, 2021 a 2023. (n=117).

Variáveis	Razão T/S				p
	≤ 3,59		> 3,59		
	n	%	n	%	
Categoria etária (n=117)					
19 – 44 anos	37	59,7	25	40,3	0,02*
45 – 64 anos	21	38,2	34	61,8	
Cor da pele (n=116)					
Branca	35	43,2	46	56,8	0,052
Não-branca	22	62,9	13	37,1	
Escolaridade (n=108)					
≤ 4 anos de estudo	25	56,8	19	43,2	0,24
≥ 5 anos de estudo	29	45,3	35	54,7	
Religião (n=117)					
Católico	34	45,3	41	54,7	0,22
Outras religiões/ sem religião	24	57,1	18	42,9	
Estado nutricional (n=64)					
Eutrofia (IMC 18,5-24,9kg/m ²)	14	45,2	17	54,8	0,453
Sobrepeso (IMC 25-29,9kg/m ²)	16	45,7	19	54,3	
Obesidade (IMC ≥ 30kg/m ²)	18	54,5	15	45,5	
Tabagismo (n=117)					
Sim	8	42,1	11	57,9	0,477
Não	50	51	48	49	
Consumo de bebida alcoólica (n=117)					
Sim	15	44,1	19	55,9	0,45
Não	43	51,8	40	50,4	
Idade da menarca (n=117)					
≤ 12 anos	30	56,6	23	43,4	0,166
≥ 13 anos	28	43,8	36	56,3	
Idade da sexarca (n=117)					
≤ 16 anos	32	59,3	22	40,7	0,052
≥ 17 anos	26	41,3	37	58,7	
Idade da primeira gestação (n=97)					
≤ 18 anos	19	57,6	14	42,4	0,574
≥ 19 anos	33	51,6	31	48,4	
Utilização de método contraceptivo (n=104)					
Sim	38	52,8	34	47,2	0,578
Não	15	46,9	17	53,1	
Último exame citopatológico preventivo realizado (n=113)					
1-12 meses	36	57,1	27	42,9	0,128
13-36 meses	12	38,7	19	61,3	
> 36 meses	7	36,8	12	63,2	

5 Conclusão

De acordo com a população e metodologia empregados, conclui-se que fatores sociodemográficos, biopsi-
 cossociais e clínicos não relacionam-se com diminuição do comprimento dos telômeros em células cervicais, no entanto, a maior prevalência de telômeros com maior comprimento relativo em amostras citopatológicas de mulheres com

mais de 45 anos pode estar associado a um maior risco de desenvolvimento de neoplasias, sugerindo a necessidade de um rastreamento mais atento de lesões malignas nessa população.

Referências Bibliográficas

BROWN, Lauren; NEEDHAM, Belinda; AILSHIRE, Jennifer. Telomere Length Among Older U.S. Adults: Differences by Race/Ethnicity, Gender, and Age. **Journal of Aging and Health**, v. 29, n. 8, p. 1350–1366, 2017.

CAWTHON, Richard M. Telomere measurement by quantitative PCR. **Nucleic Acids Research**, v. 30, n. 10, p. e47, 2002.

CHEN, Xiaojun et al. Telomere length in cervical exfoliated cells, interaction with HPV genotype, and cervical cancer occurrence among high-risk HPV-positive women. **Cancer Medicine**, v. 8, n. 10, p. 4845, 2019.

LEE, J. Y. et al. Association between dietary patterns in the remote past and telomere length. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 9, p. 1048–1052, 2015.

MARTINS, Elizandra Ross et al. Perfil clínico e epidemiológico de mulheres atendidas no ambulatório de ginecologia de uma universidade do sul do brasil. **Brazilian Medical Students**, v. 8, n. 12, 2023.

O'SULLIVAN, Roderick J.; KARLSEDER, Jan. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 11, n. 3, p. 171, 2010.

PAŃCZYSZYN, Anna; BONIEWSKA-BERNACKA, Ewa; GŁĄB, Grzegorz. Telomere length in leukocytes and cervical smears of women with high-risk human papillomavirus (HR HPV) infection. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 59, n. 1, p. 51–55, 2020.

RÉVÉSZ, Dóra et al. Baseline biopsychosocial determinants of telomere length and 6-year attrition rate. **Psychoneuroendocrinology**, v. 67, p. 153–162, 2016.

SONG, Zhangfa et al. Lifestyle impacts on the aging-associated expression of biomarkers of DNA damage and telomere dysfunction in human blood. **Aging Cell**, v.9, n.4, p. 607–615, 2010.

TSATSAKIS, Aristidis et al. Role of telomere length in human carcinogenesis (Review). **International Journal of Oncology**, v. 63, n. 1, 2023.

Palavras-chave: telômeros, citopatológico, envelhecimento.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2023-0134

Financiamento: EDITAL Nº 73/GR/UFFS/2023: GRUPO 1 - Bolsas IC - FAPERGS.