

INFECÇÃO PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO EM MULHERES COM RESULTADOS DE EXAMES CITOPATOLÓGICOS NORMAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN WOMEN WITH NORMAL CYTOPATHOLOGIC FINDINGS: A SYSTEMATIC REVIEW

LUIZA MARILLAC RAMOS LACERDA DE **ANDRADE**¹, FRANCISCA BRUNA ARRUDA **ARAGÃO**², GERUSINETE RODRIGUES BASTOS DOS **SANTOS**³, FABIANO ROSÁRIO **LIMA**⁴, JOSÉ EDUARDO **BATISTA**⁵, MARIA DO DESTERRO SOARES BRANDÃO **NASCIMENTO**⁶, GISANA RODRIGUES BASTOS **ARAÚJO**⁷, WALDER JANSEN DE MELLO **LOBÃO**⁸*

1. Médica pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Especialista em Saúde da Família Ministério da Saúde\UFMA, São Luís, MA, Brasil; 2. Enfermeira e especialista em Saúde Pública (Universidade Estácio de Sá - LABORO) e Saúde da Família pela a Universidade Federal do Maranhão (UFMA); Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança pela (UFMA), São Luís, MA, Brasil; 3. Farmacêutica Bioquímica e especialista em Citologia Clínica (UFMA); Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil; 4. Graduado em Enfermagem pela Universidade CEUMA, São Luís, MA, Brasil; 5. Docente da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís – MA, Brasil – Departamento de Patologia e Doutor em Medicina Tropical e Saúde (UFG); 6. Docente da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís – MA, Brasil – Departamento de Patologia e Doutora em Medicina (UNIFESP); 7. Médica pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil; 8. Docente da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil – Departamento de Patologia e Mestre em Ciências da Saúde (UFMA).

* Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, Departamento de Patologia, São Luís, Maranhão, Brasil., CEP: 65065-545. walderjansen@hotmail.com

Recebido em 29/05/2017. Aceito para publicação em 09/06/2017

RESUMO

INTRODUÇÃO: Estimam-se altos índices de mulheres infectadas pelo Papilomavirus Humano (HPV) no mundo e que pode estar relacionado com o aumento crescente de casos de colo do útero. A inoculação do vírus no hospedeiro ocorre em locais de microtraumas no trato genital, geralmente ao longo de relações sexuais com parceiros infectados. Durante a manifestação viral ocorre a maturação e crescimento celular no estado latente, podendo evoluir como lesão subclínica ou clínica no próprio indivíduo. **OBJETIVO:** Analisar o HPV em mulheres com resultados de exames citopatológicos normais. **MÉTODOS:** Levantamento em revisões sistemáticas de artigos publicados entre 1993 a 2016 sobre HPV em cinco fontes de dados: Medline, Lilacs, Scielo, Google Acadêmico e Guias do HPV. **RESULTADOS:** As técnicas de citologia resultam em classificações e estimativas de prevalência do HPV, mas ainda assim as infecções têm aumentado. **CONCLUSÃO:** A infecção, remissão, reinfecção, imunidade natural, proteção cruzada e meios de atuação do vírus ainda devem ser aprofundados no Brasil e países da América Latina, atuando como forma de controle mais eficaz da infecção por HPV

PALAVRAS-CHAVE: HPV, citopatologia, vigilância em saúde pública.

ABSTRACT

INTRODUCTION: High rates of Human Papillomavirus infection in women (HPV) are estimated worldwide and may be increased for cervical cancer cases. The inoculation of the virus occurs via microtrauma of the epithelium of the genital mucosa, usually during sexual intercourse with infected partners. During viral manifestation occurs the maturation and latent cell growth and may evolve as a subclinical or clinical lesion in the individual. **AIMS:** To analyze HPV in women with normal cytopathological results. **METHODS:** Survey on systematic reviews of articles published between 1993 and 2016 on HPV in five data sources: Medline, Lilacs, Scielo, Google Scholar and HPV Guides. **RESULTS:** Cytology techniques result in HPV prevalence classifications and estimates, but infections have increased. **CONCLUSIONS:** Infection, remission, reinfection, natural immunity, cross-protection and means of action of the virus should be further investigated in Brazil and Latin American countries, acting as a more effective control of HPV infection.

KEYWORDS: HPV, Cytopathology, public health surveillance.

1. INTRODUÇÃO

O papiloma vírus humano, denominado como HPV (Human Papiloma Vírus) se define pela infecção

acometida via transmissão sexual mais frequente no mundo inteiro, podendo persistir assintomático ou causando neoplasias¹. Geralmente atinge a faixa etária entre 18 e 28 anos² e enquadra-se nas Doenças Sexualmente Transmitidas (DSTs) com índices expressivos em cerca 10% a 20% da população sexualmente ativa, estando associado ao câncer cervical³.

Mundialmente é estimado que os altos índices de mulheres infectadas pelo HPV alcancem um quantitativo de 291 milhões; nos EUA, através de um estudo foi identificado um percentual de 26,8% em mulheres entre 14 e 59 anos¹. No Brasil, este percentual pode sofrer variações entre 13,7 e 54,3% com infecção do colo do útero pelo HPV e entre mais de 140 genótipos identificados, uma quantidade superior a 40 causam infecção no trato genital dos seres humanos e se dividem em HPV de alto e baixo risco, dependendo do seu potencial oncogênico⁴.

Existem genótipos de expressivo risco oncogênico, são os HPV's 16 e 18, e causam cerca de 70% dos cânceres cervicais invasivos⁴; dentre os fatores de risco mais importantes, pode-se apontar: mulheres jovens em plena atividade sexual (infecção viral varia entre 50 e 80% depois de dois anos do começo das atividades sexuais)⁵, a quantidade de parceiros sexuais ao longo da vida e a idade do parceiro masculino em relação à da mulher, sendo maiores os riscos com o aumento da diferença⁶⁻⁹.

Pela Projeção Intercensitária do IBGE para 2008, aproximadamente 69 milhões de mulheres brasileiras, já mantiveram relações sexuais entre 15 e 25 anos com potencialidade dos riscos entre 25 e 59 anos para que se torne câncer do colo do útero¹⁰⁻¹², sendo a quarta causa de óbitos de mulheres no ano de 2002; entre os anos de 2000 e 2004, a taxa de mortalidade desse tipo de câncer foi de 4,7 óbitos/100.000 mulheres, totalizando 20.859 mortes^{12,13}.

Análises mais atuais apontam que as taxas de mortalidade estão estabilizadas no país todo, se reduzindo consideravelmente nas tendências de mortalidade para as capitais^{14,15}. Comportamentos semelhantes estão ocorrendo em outros países, conforme um estudo realizado na Índia que destaca esse resultado baseado: na influência dos centros urbanos e das mudanças incorporadas no panorama sociodemográfico e econômico, sendo estas alterações causadoras da interferência nos parâmetros de morbidade e mortalidade¹⁶.

Nos países desenvolvidos ou em áreas mais progressistas de países em desenvolvimento, onde ocorreu a expansão da abrangência das estratégias de

rastreamento com exame citopatológico cervical, houve uma decadência na mortalidade ligada ao câncer do colo do útero¹⁷⁻¹⁹. Trata-se de um evento que vem sendo verificado em diversas regiões metropolitanas brasileiras, revelando que os investimentos na ampliação do alcance da prevenção secundária desta doença tem causado bons resultados, como a diminuição do quantitativo de mulheres em estágios adiantados de câncer do colo do útero¹⁴.

A inoculação do vírus no hospedeiro ocorre em locais de microtraumas no trato genital, geralmente ao longo de relações sexuais com parceiros infectados. Durante a manifestação viral ocorre a maturação e crescimento celular no estado latente, podendo evoluir como lesão subclínica ou clínica no próprio indivíduo²⁰⁻²². A partir desta possibilidade de progressão da manifestação do HPV, o presente estudo propôs analisar a presença da infecção pelo vírus em mulheres com resultados de exames citopatológicos normais.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo possui caráter descritivo com abordagem qualitativa e foi realizado através do levantamento bibliográfico com base em temáticas relacionadas com HPV e câncer cervical, basicamente em quatro fontes de dados: *Medline*, *Lilacs*, *SciELO*, Google Acadêmico e Guias do HPV. Ocorreu, ainda, a busca de informações em estudos não científicos, entretanto, com comprovada idoneidade (Agência Brasil e Senado), para a obtenção de informação importante publicada para a sociedade em geral^{20,23}.

A pesquisa inicial contou com 116 documentos identificados, sendo encontrados na base de dados *PubMed* (27), *Medline* (23), *Lilacs* (18), *SciELO* (29) e Google Acadêmico (9). Na *Medline* e *Lilacs* foi utilizada a descrição: HPV, cervical câncer; na *SciELO* e *Pubmed* foram utilizados os termos: Papiloma vírus Humano, câncer de colo uterino e potencial oncogênico.

Este estudo de revisão sistemática baseou-se na exclusão de 4 artigos com relatos de experiências, e na inclusão de 16 através da avaliação de títulos, resumos e das seguintes palavras-chave: HPV, papiloma vírus, câncer cervical, seguindo os critérios de publicação de revisões sistemáticas publicadas datadas entre 1993 a 2016, e de 3 pesquisas do Portal do Ministério da Saúde, 1 do Diário Oficial, 2 do Instituto Nacional do Câncer, 1 da Agência Brasil (Senado), 1 artigo publicado pela UNB e 2 livros publicados, conforme Figura 1.

3. DESENVOLVIMENTO

Dados obtidos de estudos sobre a temática abordada constituem-se instrumentos essenciais para que se estabeleça a vigilância, identificando a frequência e distribuição da infecção por HPV e seus principais tipos. Os resultados obtidos foram incorporados às discussões recentes, principalmente as relacionadas às medidas de prevenção e às estratégias de rastreamento.

Propriedades biológicas e patogênese do HPV

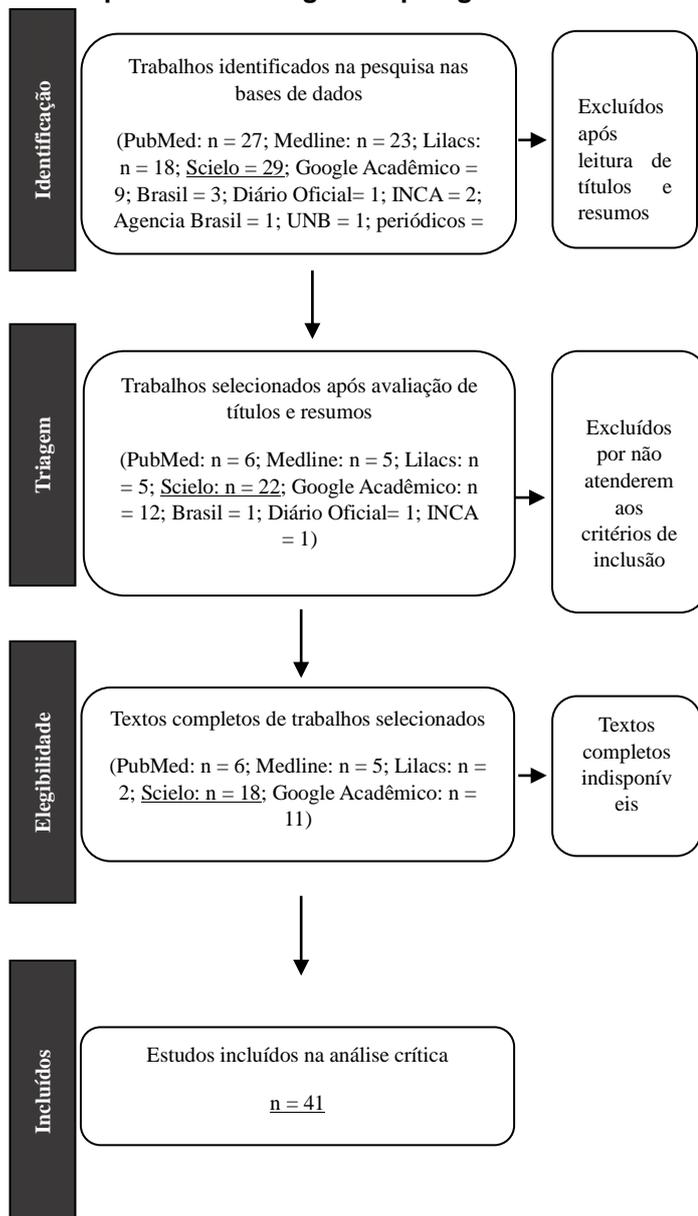


Figura 1. Representação esquemática dos métodos de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de artigos na revisão, adaptada de acordo com o PRISMA Flow Diagram.

O papiloma vírus humano (HPV) é oriundo da família *Papillomaviridae*, sua constituição é pequena (com diâmetro do capsídeo de 55 nm), icosaédricos, não envelopados, com ácido nucléico do tipo DNA (Ácido Desoxirribonucleico), circular, constituído por dupla fita²³, composto por aproximadamente 7.200 a 8.000 pares de bases e peso molecular de 5,2 x 10⁶ daltons; sua classificação é denominada de acordo com seu DNA, pois cada tipo possui seu genótipo específico^{24,25}.

Existe uma expressiva quantidade de tipos de HPV, identificados por meio de análises das sequências de DNA já ultrapassam os 200 tipos, esta heterogeneidade está ligada ao desenvolvimento distinto em consonância com os tecidos, às fusões com os diferentes tipos de lesões e ao seu potencial carcinogênico².

Dentre estes, cerca de 40 estão vinculados ao trato anogenital e 20 com o câncer de colo do útero; destes 40, normalmente são agrupados conforme sua potencialidade oncogênica. Existem discordâncias em relação a alguns tipos, mas geralmente são separados como segue: baixo risco – 6, 11, 42, 44, 43, 54, 26, 70, 73, 13, 32, 34, 40, 53, 55 e 63, os tipos 6 e 11 (principais) são achados em lesões benignas, na maior parte dos condilomas genitais e em papilomas laríngeos; alto risco – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 68, 52, 70 e 55, os tipos 16 e 18 (principais), achados na maioria dos tumores malignos^{2,24,26,27}.

Grande parte das mulheres acometidas pelo HPV não evidenciam manifestações clínicas, geralmente se desenvolve limitadamente, com lenta evolução, sendo auto resolútila, transiente, envolvendo quase sempre de forma natural²⁵ sem apresentar nenhuma metodologia terapêutica em até 80% dos casos, apresentando baixos índices de infecções com lesões aparentes – 1 a 2%²².

Em lesões benignas, o genoma do HPV é desligado do DNA da célula ficando como um plasmídeo extracromossomal, distintamente das lesões malignas vinculadas aos tipos 16 e 18, o DNA do vírus fica incorporado ao da célula²⁷. O DNA do vírus pode continuar episossomal, depois da inserção do vírus na célula; ou a infecção latente pode se tornar uma infecção produtiva; ou o DNA do vírus se incorpora na célula; é identificável que a inserção do genoma viral ao da célula hospedeira e depois as proteínas E6 e E7 se tornem os dois meios de ativação para a evolução do câncer²⁸. Ainda é desconhecido o que resulta na infecção por HPV permanecer latente causando lesões, pois sua presença não é determinante para que a lesão se torne maligna, já que a evolução do câncer ocorre em percentuais mínimos de indivíduos infectados e depende de algumas condições mutagênicas²⁹.

Fatores de risco

Os fatores de risco para infecção pelo HPV e o desenvolvimento de tumores cervicais são semelhantes: quantidade de parceiros sexuais por ano, tabagismo, coitarca precoce, baixos níveis de escolaridade e socioeconômico, alta paridade, estado imunológico, entretanto, ainda não se identificou como estes cofatores geram influência direta na evolução das respectivas lesões^{25,28,30}.

A utilização de anticoncepcionais ainda é um fator controverso^{25,30,31}. Para o Conselho Federal de Medicina (CFM)² a utilização de até 5 anos não gera interferência, entretanto, a utilização prolongada (dez anos ou mais) corrobora para o desenvolvimento de tumores em até 4 vezes mais, pois o aparecimento de HPV de alto risco se define como um dos cofatores para a evolução de tumor maligno³².

Pesquisas demonstraram que mulheres acometidas pelo HPV tem maior probabilidade (19 vezes mais) de evoluírem para o câncer cervical comparadas com as não acometidas pelo vírus. Se elas possuem os tipos 18, 31 ou 33 (alto grau oncogênico), esta probabilidade progride para 50 vezes e, se for do tipo 16 (igualmente de alto grau), a probabilidade aumenta para um quantitativo superior a 100 vezes².

Diagnóstico

As ações de prevenção essenciais contra o câncer cervical se resumem em identificação e diagnóstico precoce, razão pela qual é extremamente importante e aconselháveis visitas constantes ao ginecologista, bem como a realização dos respectivos exames de prevenção².

Existem distintos meios de confirmação da infecção por HPV e cada um deles colaboram com o respectivo diagnóstico da doença, com a finalidade de evitar o câncer cervical; dentre eles estão os testes de pesquisas diretas ou indiretas, que identificam o vírus e as alterações causadas por ele³³.

O teste morfológico analisa se existem células atípicas, causando lesões que antecedem o câncer³², esta forma de teste não pesquisa o HPV, e sim as alterações celulares provocadas por ele²⁵.

Prevenção da infecção por HPV e do câncer de colo uterino no Brasil

É sabido que a maior parte das infecções por HPV são temporárias podendo regredir, mas as consequências extremas das infecções pelo vírus ocasionam em câncer cervical, que pode ser evitado com o uso do preservativo².

Outro meio de prevenção é através do uso da vacina profilática (preventiva); existindo as vacinas terapêuticas (curativas) usadas para tratar os pacientes fazendo regredir lesões pré-malignas ou câncer cervical. O Sistema Único de Saúde (SUS) faculta as vacinas profiláticas, ou podem ser encontradas nas clínicas particulares²⁴.

O Ministério da Saúde verificava desde 2006, a incorporação da vacina contra o HPV pela rede pública, depois de três pareceres contrários, foi decidido aguardar os resultados dos estudos acerca dos custos-efetividades da vacinação no Brasil, avaliando os impactos na sustentabilidade do Programa Nacional de Imunizações (PNI), e negociações para a transferência de tecnologia para produção da vacina no Brasil¹⁰.

O uso desta vacina como política de saúde para prevenir o câncer de colo de útero foi estimado custo-efetiva no país, de acordo com o estudo apresentado em dezembro de 2011, e em julho de 2012 realizaram a primeira reunião técnica do grupo para implementar as diretrizes para incorporar a respectiva vacina no calendário nacional³⁰. Segundo a Agência Brasil³⁴, meninas com idades entre 9 a 13 anos já podem ser vacinadas contra o HPV pelo SUS com gratuidade, apesar dos custos serem altos e nos anos seguintes, somente meninas que entrassem na faixa de idade deveriam receber as doses.

O principal grupo populacional que deve ser vacinado (3 doses) é composto por meninas com idade anterior ao que iniciaram suas atividades sexuais, variáveis entre 9 a 14 anos para esta faixa, mas existe uma concentração entre 10 e 12 anos de idade¹⁹.

Em março de 2014 o Ministério da Saúde começou a vacinar meninas entre 11 e 13 anos, em três etapas: primeira dose, segunda dose após seis meses, e terceira cinco anos depois da inicial. O principal grupo populacional que deve ser vacinado (3 doses) é composto por meninas com idade anterior ao que iniciaram suas atividades sexuais, variáveis entre 9 a 14 anos para esta faixa, mas existe uma concentração entre 10 e 12 anos de idade³⁵.

Existem resistências contra a vacinação, relacionadas a razões individuais, como a aceitabilidade dos pais e das próprias pessoas vinculadas a valores, crenças e informação sobre sua epidemiologia, sobre o câncer e a vacina e a outros fatores externos, como as atitudes dos profissionais da saúde, questões organizacionais, comunitárias, econômicas e sociais^{24,35}.

No ano de 2015, a vacina é orientada a meninas entre 9 e 11 anos garantindo proteção dos subtipos 16 e 18 do HPV, mas não bloqueiam todos os subtipos nem as

demais infecções sexualmente transmissíveis (IST), assim, a melhor orientação é a utilização de preservativos nas relações sexuais¹¹. Geralmente, a primeira contaminação pelo HPV, acontece na adolescência em razão do início precoce da vida sexual; seguindo isto, é provável que ocorra uma extensa fase de evolução, justificando a incidência em mulheres de meia idade³³.

Existem resistências contra a vacinação, relacionadas a razões individuais, como a aceitabilidade dos pais e das próprias pessoas vinculadas a valores, crenças e informação sobre sua epidemiologia, sobre o câncer e a vacina e a outros fatores externos, como as atitudes dos profissionais da saúde, questões organizacionais, comunitárias, econômicas e sociais³⁵.

Exames Citopatológicos normais

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA)³², a maior parte das ocorrências de infecção pelo HPV em mulheres sexualmente ativas, especialmente as mais jovens, o sistema imune cria anticorpos para combater e eliminar o vírus, conduzindo-o à cura, mas, nem em todos os casos esta defesa o elimina completamente. Na grande parte dos casos a infecção não se apresenta com sintomatologia, podendo até apresentar exames normais e nos estágios iniciais, as lesões provocadas podem ser tratadas em 90% dos casos, entretanto, sem o tratamento precoce evoluem para o câncer cervical³⁶.

Chama maior atenção que a categoria atípica indeterminada é a via de saída para as restrições de quem interpreta a citologia cérvico-vaginal³⁷, uma vez que, o entendimento dos parâmetros citomorfológicos no diagnóstico de ASCUS (Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado) aborda a subjetividade conduzindo à baixa reprodutibilidade interpessoal^{38,39}. Por causa disso, diversos programas que buscam prevenir o câncer de colo uterino no mundo inteiro começaram a usar programas de controle de qualidade para assegurar a credibilidade dos exames citopatológicos³⁸.

A categoria atípica indeterminada causa a sua utilização via de saída para as restrições de quem interpreta a citologia cérvico-vaginal²⁴, pois o entendimento dos parâmetros citomorfológicos no diagnóstico de ASCUS (Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado) aborda a subjetividade conduzindo à baixa reprodutibilidade interpessoal³⁸.

Embora o termo seja inespecífico, vários autores afirmam que sejam apontadas indicações do processo subjacente para que sejam identificadas. Foi verificado que ASCUS em células escamosas maduras teriam riscos

de 10% de evolução ou ligação com lesão intraepitelial escamosa, ASCUS em célula escamosa metaplásica (metaplasia escamosa atípica) ficaria com riscos dimensionados para 24% e ASCUS em metaplasia imatura correria o risco em 41%, representando a essencialidade de melhor definir o tipo de atipia escamosa diagnosticada⁴⁰.

É essencial que seja realizada uma orientação pelos serviços de saúde sobre o significado e a importância dos exames preventivos, uma vez que sua realização periódica permite a redução da mortalidade pelo câncer do colo do útero em populações de risco³⁶. O teste de Papanicolau, mais identificado como citologia oncológica, citologia oncológica, citologia esfoliativa ou Pap Test, se define como um método desenvolvido pelo médico George Papanicolau para identificar, no microscópio, células esfoliadas do colo uterino, atípicas, malignas ou pré-malignas³⁶.

As células não reconhecidas na área do orifício externo do colo e canal endocervical, dispostas em uma lâmina transparente de vidro, coradas e levadas a exame ao microscópio, são distinguidas as células normais das que se apresentam como evidentemente malignas e das que apresentam alterações de lesões pré-malignas. Para identificar as lesões malignas ou pré-malignas, o esfregaço cérvico-vaginal deve ter células do extocérvice e do endocérvice, preservadas e em quantidade adequada para o diagnóstico³⁹.

Dentre os fatores de riscos para o aparecimento das lesões precursoras ou do câncer de colo de útero, os tipos ontogênicos de HPV são admitidos como os mais expressivos⁴⁰. Na forma clínica condilomatosa, a doença pode se apresentar como lesões únicas ou múltiplas, restritas ou difusas e com tamanhos variáveis, localizado, normalmente na região perianal, vulva, períneo, vagina e colo do útero na mulher⁴¹.

Apesar de todas estas considerações, uma das principais características desta doença é que ela pode ficar instalada no organismo por muito tempo sem que se manifeste, podendo, ainda, exibir exames normais. Entretanto, pode ser estimulada em determinadas situações como gravidez ou estresse que é quando o corpo fica mais vulnerável³⁷.

4. DISCUSSÃO

Identificou-se que os pressupostos obtidos com Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) geralmente são mais altos quando comparados a Captura Híbrida (HC), apesar de não serem identificadas distinções na variabilidade entre as previsões obtidas com PCR e HC, depois da análise das variâncias ($p > 0,2861$). Verifica-se

ainda que tais estudos foram realizados com quantidades superiores da população estudada (956 a 2300 mulheres), em comparação aos que usaram PCR (84 a 2050 mulheres), e somente Rosa *et al.*⁴¹ e Trotter *et al.* (2006)⁴² apresentaram amostra superior a mil mulheres, influenciando diretamente nas precisões das estimativas obtidas.

Os tipos oncogênicos são relevantes na origem das lesões pré-cancerosas, entretanto, precisam de outros fatores associados, como a perda do controle celular e deficiências imunológicas, considerando que podem modificar o controle de uma célula sobre a infecção pelo vírus. Outras infecções como casos de DST's e utilização de anticoncepcionais orais/hormonioterapia também podem agregar fatores de risco, assim, as alterações cérvico-vaginais, como mudanças no nível de pH, podem ser geradas pelo HPV ou outras lesões, e tem sua evolução para processos infecciosos a partir de micro-organismos bacterianos⁴³.

Ensaio clínico, randomizado e duplo-cegos, concluído (Gardasil, com alocação de 18.174 mulheres entre 16 e 26 anos e histórico de até 4 parceiros sexuais; Cervarix, com alocação de 18.644 mulheres entre 15 e 25 anos e histórico de até 6 parceiros sexuais); ambas as vacinas mostraram durante o seguimento segurança e eficiência superior a 95% com proteção mantida contra a infecção pelo tipo de HPV que contém a vacina, em mulheres consideradas não precocemente expostas ao vírus (sorologia e teste para HPV negativos), e menor (cerca de 50%) em populações com mulheres que já foram infectadas pelo HPV e foram vacinadas pelo menos uma vez^{44,45}.

Aproximadamente 90% dos casos, o câncer cervical progride a partir de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC's), entretanto, nem sempre conduzem a um processo invasor por causa da sua expressiva possibilidade de regressão⁴⁶.

Entre 10% a 20% das mulheres portam uma infecção latente pelo HPV, considerando que sua presença é tida como normal na população; seus tipos oncogênicos são relevantes na origem das lesões pré-cancerosas, entretanto precisam de outros fatores associados, como por exemplo a perda do controle celular e deficiências imunológicas para que surjam as lesões, considerando que podem modificar o controle que uma célula tem sobre a infecção pelo HPV; outras infecções como por exemplo as DST's e a utilização de anticoncepcionais orais/hormonioterapia também podem agregar fatores de risco⁴³.

Foi observado que pacientes que realizaram exames entre janeiro de 2012 a julho de 2013, possuíam baixa

escolaridade; e estudos similares apontaram percentuais maiores que 65% em mulheres que tinham o ensino fundamental incompleto ou analfabetas, denotando que os fatores socioeconômico e educacional mais baixos são especificidades do perfil de usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS)³⁴.

Em cerca de 90% dos casos investigados, o câncer cervical acaba evoluindo a partir das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC's), entretanto nem em todos os casos elas conduzem a um processo invasor por causa da sua expressiva possibilidade de regressão⁴⁷. Aproximadamente 10% a 20% das mulheres portam infecção latente pelo HPV, pois sua presença é frequente na população normal⁴³.

Em pacientes com faixa etária inferior a 35 anos, as infecções subclínicas são mais comuns e em grande parte destas, a infecção ocorre em um curto espaço de tempo, entrando em estabilidade com seu sistema imunológico sem que resulte na doença propriamente dita¹⁷. Seu prognóstico varia de acordo com a amplitude da doença na hora do diagnóstico, e seus índices de mortalidade estão vinculados ao diagnóstico tardio e em fases avançadas⁴⁸.

Atualmente, foi introduzida a vacina integralmente ou parcialmente em mais de 30 países (a maioria deles, países desenvolvidos); em países com menores rendas, são mais extensos os desafios para sua inserção, pois, fora a garantia de recursos sustentáveis para aquisição da vacina, existe a necessidade de incrementar programas essenciais nos sistemas de saúde¹⁸, tendo como principal grupo populacional a ser vacinado (3 doses): meninas entre 9 a 14 anos, mas existe uma concentração entre 10 e 12 anos de idade³⁵.

Em outros países foi introduzida a proposição de vacinar adolescentes com idade superior a esta idade e mulheres jovens, ao longo de periodicidade específica. As contraindicações são quase inespecíficas, especialmente para as gestantes, portadores de doenças agudas e com alergia a componentes da vacina, podendo ser administrada concomitantemente a outras vacinas³⁵.

Aspectos como prevenção, infecção, remissão, reinfeção, imunidade natural, proteção cruzada e meios de atuação do HPV ainda devem ser aprofundados em distintas perspectivas sobre o vírus, câncer de colo do útero e outros cânceres, tanto no Brasil como em países da América Latina²⁰, o que servirão de ponto de partida para um controle mais eficaz da infecção pelo HPV com ou sem sintomatologia e determinará um planejamento mais preciso nos locais de maiores prevalência, incidência e diversidade genotípica⁴⁶.

5. CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos através deste estudo, evidencia-se a importância do conhecimento sobre medidas de prevenção e estratégias de rastreamento do HPV, ressaltando a utilização de instrumentos essenciais para uma vigilância eficaz, detectando a frequência e distribuição do vírus e seus principais tipos, afim de identificar precocemente a infecção pelo vírus, e, assim, apresentar um prognóstico favorável para o controle da doença.

REFERÊNCIAS

- [01] Nakagawa JTT, Schirmer J, Barbieri M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. *Rev Bras Enferm* 2010;63(2):307-11.
- [02] Conselho Federal de Medicina. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Projeto Diretrizes – Papilomavírus humano (HPV): diagnóstico e tratamento. São Paulo: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2002.
- [03] Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papiloma vírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Revista de Saúde Pública* 2001;1(36):95-100.
- [04] Banura C, Mirembe FM, Katahoire AR, Namujju PB, Mbonye AK, Wabwire FM. Epidemiology of HPV genotypes in Uganda and the role of the current preventive vaccines: a systematic review. *Infect Agent Cance* 2011;6:1-11.
- [05] Roteli-Martins CM, Longatto Filho A, Hammes LS, Derchain SFM, Naud P, Matos JC, et al. Association between age at first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection: results of a Brazilian screening program. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007;29(11):580-7.
- [06] Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32(1):16-24.
- [07] Bonilha JL, Yakabe MF, Camargo BF, Martins EKL, Ribeiro MC, Costa Neto JM. Incidência de HPV em colo do útero de gestantes HIV positivas atendidas no Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP. *Einstein (São Paulo)* 2009; 7(3):334-40.
- [08] Silveira LMS, Veras RC, Cruz ALN, Faria MS. Gestaçao e papilomavírus humano: influência da idade materna, período gestacional, número de gestações e achados microbiológicos. *Rev Bras Anal Clin* 2008; 40(1):43-7.
- [09] Jalil EM, Duarte G, El Beitune P, Simões RT, Melli PPS, Quintana SM. High prevalence of human papillomavirus infection among Brazilian pregnant women with and without human immunodeficiency virus type 1. *Obstet Gynecol Int* 2009; 2009(485423):1-4.
- [10] Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil. [Internet]. 2002. [citado 2016 dez 17]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/>
- [11] Markowitz L. Update: Recommendations for HPV Vaccination. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2016. [citado 2016 dez. 26]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/ed/ciinc/downloads/2016-10-26/recommendations-hpv-2-doses-2016.pdf>
- [12] Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 325/GM de 21 de fevereiro de 2008. Estabelece prioridades, objetivos e metas do Pacto pela Vida para 2008, os indicadores de monitoramento e avaliação do Pacto pela Saúde e as orientações, prazos e diretrizes para sua pactuação. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* 2008; 22 fev.
- [13] Wünsch, VF, Moncau JE. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(3):250-57.
- [14] Thuler LCS, Mendonça GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(11):656-60.
- [15] Gamarra CJ. Magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil: 1996-2005 [tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2009.
- [16] Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Chinoy R. HPV screening for cervical cancer in rural Índia. *N Engl J Med* 2009; 360(14):1385-94.
- [17] Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, Shah K. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287(18):2372-81.
- [18] Guerra MR, Gallo CVM, Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005;51(3):227-34.
- [19] Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7:

- achievements and limitations of cytology screening. *Vaccine* 2006;24(3):63-70.
- [20] Halbe HW. *Tratado de ginecologia*. 2a. ed. São Paulo: Roca; 1993.
- [21] Costa Neto JA, Braga NAC, Campos JD, Rodrigues RR, Guimarães KG, Sena ALS, Ferreira RE. Atitudes dos pais diante da vacinação de suas filhas contra o HPV na prevenção do câncer de colo do útero. *Cad Saúde Colet* 2016;24(2):248-251.
- [22] Xavier SD, Bussoloti Filho I, Carvalho JM, Framil VMS, Castro TMPPG. Frequência de aparecimento de papilomavírus humano (HPV) na mucosa oral de homens com HPV anogenital confirmado por biologia molecular: diagnóstico e tratamento. *Arquivo Interno de Otorrinolaringologia* 2007;11(1):36-44.
- [23] Rubin E, Gorstein F. *Patologia: Bases Clinicopatológicas da Medicina*. 4ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2006.
- [24] Lindemberger A, Oliveira CF, Correa MP, Reus TL, Oda JMM, Carneiro NK, Watanabe MAE. Aspectos imunológicos da infecção pelo vírus do papilomavírus humano (HPV). *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde* 2012;33(1):111-122.
- [25] Derchain SFM, Longato Filho A, Syrjanen KJ. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2005;7(27):425-433.
- [26] Noronha VL, Noronha R, Carmona B, Macedo LA, Cruz EM, Naum C, *et al.* Papilomavírus humano (HPV) em mulheres com citologia oncocítica dentro dos limites da normalidade. *Jornal de Doenças Sexualmente Transmissíveis* 2005;1(17):49-55.
- [27] Bringhenti MEZ, Dozza TG, Dozza TG, Martins TR, Bazzo ML. Prevenção do Câncer Cervical: Associação da citologia oncocítica a novas técnicas de biologia molecular na detecção do papilomavírus humano (HPV). *Jornal de Doenças Sexualmente Transmissíveis* 2012; 3(22):135-140.
- [28] Rivoire WA, Capp E, Corleta HVE, Silva ISB. Bases Moleculares da Oncogênese Cervical. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2001; 2(47):179-184.
- [29] Wolschick NM, Consolaro MEL, Suzuki LE, Boer CG. Câncer de colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* 2007; 39(2):123-129.
- [30] Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 91/GM, de 10 de janeiro de 2007. Regulamenta a unificação do processo de pactuação de indicadores e estabelece os indicadores do Pacto pela Saúde, a serem pactuados por municípios, estados e Distrito Federal. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* 2007; 16 jan.
- [31] Boxman IL, Hogewoning A, Mulder LH, Bouwes Bavinck JN, Scheget J. Detecção dos tipos 6 e 11 do papilomavírus em pelos pubianos e perianais de pacientes com lesões genitais. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2270-3.
- [32] Syrjänen P, Naud S, Derchain C, Roteli-Martins A, Longatto-Filho S, Tatti M, Branca M, *et al.* Study design and baseline data of the LAMS study. *Anticancer Research* 2005; 25:3469-3480.
- [33] Almeida M. Vacinação contra HPV ainda tem resistência no CE. *Diário do Nordeste*. [Internet]. 2014. [citado 2016 dez. 20]. Disponível em: <http://diariodonordeste.verdesmares.com.br/cadernos/cidade/vacinacao-contrahpv-ainda-tem-resistencia-no-ce-1.958565>.
- [34] Teles CCGD, Ferrari R. Lesões precursoras para câncer de colo uterino e os aspectos sociodemográficos das portadoras. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde* 2012;2(3):865-79.
- [35] Novaes HMD, Silva GA, Rodrigues A, Rama AIC, Sartori AM, Soares PC, *et al.* Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil. [Internet]. 2012. [citado 2016 dez. 17]. Disponível em: <http://portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/leituraArquivo.cfm?anexo=287&est=81>
- [36] Brasil. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional do Câncer. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. [Internet]. 2006. [citado 2016 dez. 26]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Nomenclaturas_2_1705.pdf
- [37] Sebastiao APM, Noronha L, Scheffel DLH, Garcia MJ, Carvalho NS, Collaço LM, *et al.* Estudo das atípias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. *J Bras Patol Med Lab* 2004;40(6):431-438.
- [38] Lima DNO, Camara S, Mattos MGG, Ramalho R. Diagnóstico citológico de ASCUS: sua importância na conduta clínica. *J Bras Patol Med Lab*. 2002;38(1):45-49.
- [39] Souza AB, Borba PC. Exame Citológico e os

- Fatores Determinantes na Adesão de Mulheres na Estratégia Saúde da Família de Assaré. *Cad Cult Ciênc.* 2008;2(1):36-45.
- [40] Eleutério Junior J, Cavalcante DIM, Dias MTMP, Alves RM, Queiroz GC, Proença AR. Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASCUS): estudo de 208 Casos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000;22(3):135-39.
- [41] Rosa MI, Fachel JM, Rosa DD, Medeiros LR, Igansi, CN, Bozetti, MC. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):617-619.
- [42] Trottier H, Mahmud S, Costa MC, Sobrinho JP, Duarte-Franco E, Rohan TE, Franco EL. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(7):1274-80.
- [43] Koss LG, Gompel C. Introdução a citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. 1ª ed. São Paulo: Roca Ltda; 2006.
- [44] Araújo SCF. Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2010.
- [45] Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic Vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11(1):1-13.
- [46] Muñoz N, Franco EL, Herrero R, Andrus JK, Quadros C, Goldie SJ, et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine.* 2008;26(11):96-107.
- [47] Thuler LCS, Mendonça GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(11):656-60.
- [48] Caetano R, Vianna CMDM, Thuler LCS, Girianelli VR. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. *Physis* 2006;16(1):99-118.