

Faculdades Integradas de Patos
 Curso de Medicina
 v. 3, n. 1, jan./mar 2018, p. 977-987
 ISSN: 2448-1394



HPV E O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

*HPV AND THE DEVELOPMENT OF CERVICAL CANCER:
 INTEGRATIVE REVIEW OF LITERATURE*

Állison Rony Ferreira Lucena
 Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil
allisonronny@hotmail.com

Pedro Hebert Casimiro Onofre
 Faculdade Brasileira – MULTIVIX – Vitória – Espírito Santo – Brasil
pedro.onofre@gmail.com

Vanessa Passos Brustein
 Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil
vanessabrustein@gmail.com

RESUMO

Objetivo: busca-se elucidar os mais recentes posicionamentos científicos acerca do Papilomas Vírus Humanos (HPV) enquanto agente responsável pelo câncer de colo do útero.

Métodos: o estudo foi desenvolvido a partir de uma revisão integrativa da literatura, utilizando descritores previamente elaborados e critérios de inclusão e exclusão predefinidos. A coleta de dados foi realizada em bases de dados entre os meses de março e abril de 2017. Dos 117 estudos localizados, apenas 8 atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para análise e integração.

Resultados: os resultados da análise demonstraram que o vírus HPV é altamente prevalente e associado a fatores como idade, número de parceiros sexuais, precocidade da atividade sexual, uso de contraceptivos e outros hábitos de vida podem resultar no surgimento de lesões precursoras do câncer de colo do útero. Nos estudos analisados, a alta prevalência do vírus está diretamente atrelada ao elevado risco para desenvolvimento do câncer, mas a realização de novos estudos é importante para esclarecer melhor os mecanismos pelos quais o vírus induz alterações nas células e ocasionam o desenvolvimento do câncer de colo do útero.

Conclusões: o HPV tem sido identificado em diversos estudos como agente diretamente relacionado ao câncer de colo uterino, uma vez que diversos fatores contribuem para a infecção e os tipos de alto risco estiveram presentes em casos de neoplasia cervical.

Palavras-Chave: Câncer de Colo Uterino. HPV. Neoplasias. Papilomavírus.

ABSTRACT

Objective: the aim is to elucidate the latest scientific positions about the Human Virus Papilloma (HPV) as agent responsible for cervical cancer.

Methods: the study was carried out from an integrative review of the literature, using pre-established descriptors and criteria for inclusion and exclusion. The data were

collected in databases between the months of March and April 2017. Of the 117 studies located, only 8 met the inclusion criteria and were selected for analysis and integration.

Results: the results of the analysis showed that the HPV virus is highly prevalent and associated with factors such as age, number of sexual partners, precocity of sexual activity, use of contraceptives and other life habits can result in the appearance of lesions precursors to cervical cancer. In the studies examined, the high prevalence of the virus is directly tied to increased risk for cancer development, but further studies it is important to better clarify the mechanisms by which the virus induces changes in the cells and lead to the development of cervical cancer.

Conclusions: HPV has been identified in several studies as a directly related to cervical cancer, since several factors contribute to the infection and high-risk types were present in cases of cervical neoplasia.

Keywords: Cervical Cancer. HPV. Cancer. Papillomavírus.

1. Introdução

O câncer de colo uterino no Brasil representa ainda um importante problema de saúde pública, pois alcança taxas de prevalência muito altas e tem provocado a mortalidade, principalmente nas camadas da população sujeitas a indicadores socioeconômicos mais baixos. Em várias regiões do mundo, parece haver uma correlação entre o câncer de colo uterino e o nível socioeconômico, de forma que os grupos mais vulneráveis geralmente são localizados onde o acesso a serviços de saúde é mais precário, reflexo de dificuldades geográficas e econômicas, questões culturais, medo, entre outros fatores¹.

A principal forma de transmissão é pela via sexual. Objetos eventualmente contaminados, por exemplo, é hipótese em discussão, pois não há certeza sobre quanto tempo o vírus pode permanecer ativo fora do organismo do hospedeiro, mas a possibilidade não deve ser descartada. O HPV desempenha um importante papel na patogênese do câncer de colo uterino e possui um largo espectro de doenças, incluindo verrugas genitais, câncer da vulva, pênis, papilomatose, laríngea juvenil, entre outras. Contudo, considera-se que a maior parte das infecções provocadas pelo vírus é transitória e não evolui para doenças graves².

Atualmente, a principal estratégia de controle é a detecção precoce do câncer, feita através do exame citopatológico preventivo, específico para identificar a doença. Postos ou unidades de saúde com profissionais capacitados geralmente realizam a coleta para fazer esse tipo de exame gratuitamente. O rastreamento do câncer de colo uterino, contudo, é uma medida que enfrenta dificuldades, tanto em função da própria estrutura que é disponibilizada para a realização dos exames, quanto devido às condições culturais e socioeconômicas de parcelas da população que dificultam o acesso a serviços de saúde³.

Evidências científicas apontam o vírus HPV como principal agente causador do câncer de colo uterino. Esse conhecimento tem sido fundamental para a elaboração de

estratégias de enfrentamento da doença. Contudo, a relação entre o vírus e o desenvolvimento da doença tem sido objeto de estudo frequente, tendo em vista a importância de atualizar o conhecimento científico relativo à matéria em questão. Dessa forma, o presente trabalho foi desenvolvido no intuito de responder à seguinte problemática: qual a relação entre o papiloma vírus humano e o desenvolvimento do câncer de colo uterino?

2. Métodos

Tipo de Estudo

A pesquisa consistiu em uma revisão integrativa da literatura (RIL), a qual se trata de uma investigação científica sobre um determinado tema que, no presente trabalho, tratou sobre a relação entre o HPV e o desenvolvimento do câncer de colo uterino, reunindo, analisando e sintetizando os resultados de diversos estudos relacionados a temática. A escolha do método de revisão integrativa se justifica por ser esta uma forma de pesquisa que visa a incorporação de evidências científicas na prática clínica, ou seja, uma revisão relevante da literatura porque o objetivo é identificar e sintetizar resultados de múltiplas pesquisas.

Segundo Mendes, Silveira e Galvão⁴, a RIL permite analisar pesquisas relevantes que contribuem para a tomada de decisões e aperfeiçoamento da prática clínica, ao mesmo tempo em que favorece o preenchimento de eventuais lacunas no conhecimento relacionado ao tema em estudo. A revisão integrativa é realizada a partir dos seguintes passos: elaboração de uma pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura sobre o tema escolhido para estudo; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos na pesquisa; discussão dos resultados; apresentação da revisão integrativa.

Esse método de pesquisa se destaca em virtude da crescente quantidade de informações na área da saúde, tornando indispensável o desenvolvimento de artifícios que assegurem o rigor metodológico e a melhor divulgação de diversos estudos sobre temas passíveis de ser incorporados à prática profissional. Trata-se da mais ampla abordagem metodológica entre as revisões de literatura, combinando informações da literatura teórica e empírica, gerando assim um panorama consistente de conceitos, resultados de pesquisas e descobertas científicas⁵.

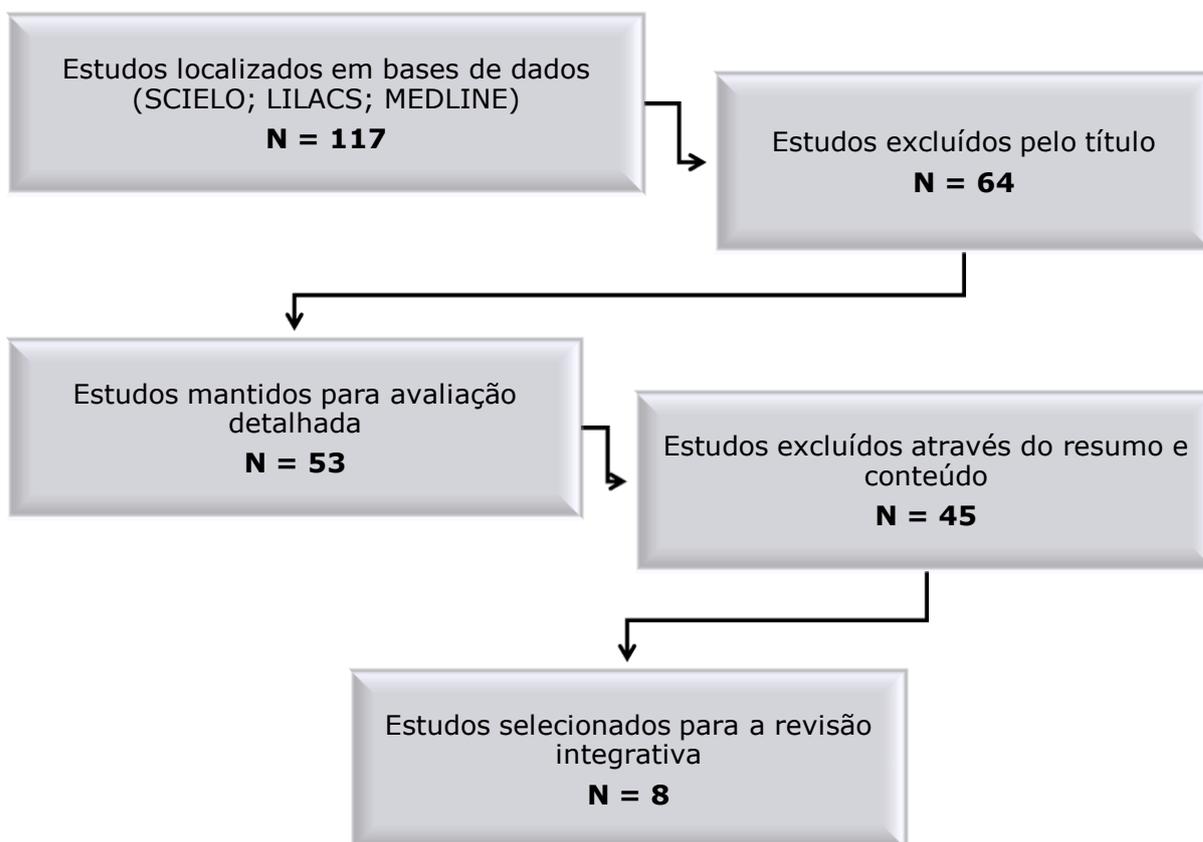
Coleta e Análise de Dados

Conforme as etapas da revisão integrativa mencionadas no tópico anterior, a presente pesquisa foi iniciada a partir da elaboração da pergunta norteadora ou

problemática de pesquisa. A busca na literatura e a coleta de dados foram etapas realizadas entre os meses de março e abril de 2017, ao que se seguiu a análise crítica dos estudos e a discussão dos resultados. O levantamento de estudos foi realizado na biblioteca virtual *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), na base de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e na MEDLINE. Como intervalo para inclusão dos estudos, foi delimitado o período dos últimos dez anos.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: estudos publicados entre 2007 e 2016, em língua portuguesa e inglesa, possuindo no título ou no resumo os descritores usados nos critérios de busca e que tiveram como objetivo investigar a relação entre o HPV e o câncer de colo uterino. Os estudos que não atenderem a esses critérios foram excluídos da pesquisa, conforme expresso resumidamente no fluxograma 1.

Fluxograma 1 – Pesquisa e seleção de estudos para a revisão integrativa.



Fonte: Dados do estudo (2017).

Como método de interpretação dos resultados, foi utilizada a análise descritiva e qualitativa. Os estudos foram selecionados na pesquisa para análise e interpretação, com base nos objetivos e resultados elaborados pelos autores. Os descritores utilizados nas buscas foram "Câncer de colo uterino", "HPV" e "Papilomavírus".

3. Resultados

De acordo com os descritores utilizados, na base de dados SciELO foram encontrados 56 títulos e 54 foram encontrados na LILACS. Na base MEDLINE foram encontrados apenas 7 estudos, totalizando 117 publicações. Após análise criteriosa, segundo os critérios de inclusão e a leitura dos artigos, foram eliminados 64 estudos, restando apenas 53 publicações que foram analisadas quanto ao resumo e conteúdo. Por fim, foram eliminadas 45, restando 8 publicações que foram consideradas adequadas para a análise e síntese.

A tabela 1 apresenta algumas das principais características, tais como os autores, o ano de publicação e o título dos trabalhos. Foram utilizados códigos para a identificação dos estudos.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos conforme autor, título e ano de publicação.

COD	AUTOR	TÍTULO	ANO
E1	RAMA et al. ⁶	Prevalence of genital HPV infection among women screened for cervical cancer.	2008
E2	MELO et al. ⁷	Alterações citopatológicas e fatores de risco para a ocorrência do câncer de colo uterino.	2009
E3	ANJOS et al. ⁸	Fatores de risco para câncer de colo de útero segundo resultados da inspeção visual com o ácido acético (IVA), citologia e cervicografia.	2010
E4	PITTA et al. ⁹	Prevalência dos HPV 16, 18, 45 e 31 em mulheres com lesão cervical.	2010
E5	STÖFLER; NUNES; SCHNEIDER ¹⁰	Avaliação de fatores associados às lesões HPV induzidas do colo uterino.	2011
E6	ANJOS et al. ¹¹	Fatores de risco para o câncer de colo do útero em mulheres reclusas.	2013
E7	OLIVEIRA et al. ¹²	Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil.	2013
E8	SANTOS et al. ¹³	Ocorrência de papilomavírus humano na cérvix uterina de mulheres da região ocidental da Amazônia Brasileira.	2013

Fonte: Dados do estudo (2017).

Podemos observar na tabela 1 que os estudos abrangem quase todo o intervalo de tempo definido para a pesquisa, iniciando em 2008 e finalizando em 2013. Contudo, é possível notar a ausência de estudos mais recentes. Entre as publicações selecionadas, a maior parte aborda a relação entre o HPV e o surgimento do câncer de colo uterino, sendo que alguns estudos destacam também a prevalência de determinadas formas do vírus em diferentes amostras.

Na tabela 2 estão resumidamente apresentados os objetivos, método utilizado, principais resultados e conclusão dos estudos incluídos na análise.

Tabela 2 – Caracterização dos estudos quanto aos objetivos, metodologia, principais resultados e conclusão.

COD	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS E CONCLUSÃO
E1	Analisar a prevalência da infecção genital por papilomavírus humano (HPV) de alto risco por faixa etária e fatores associados.	Estudo transversal com amostra de 2.300 mulheres (15–65 anos) que buscaram rastreamento para o câncer cervical entre fevereiro de 2002 e março de 2003 em São Paulo e Campinas, estado de São Paulo. Aplicou-se Questionário epidemiológico e realizou-se coleta cervical para citologia oncológica e teste de captura híbrida II. As análises estatísticas empregadas foram teste de qui-quadrado de Pearson e análise multivariada pelo método <i>forward likelihood ratio</i> .	Participantes com maior número de parceiros sexuais durante a vida apresentaram maior frequência da infecção. Relacionamento estável, idade de 35 a 44 anos e ex-fumantes foram associados à proteção da infecção. A infecção genital por HPV de alto risco ocorreu em 14,3% das citologias normais, em 77,8% das lesões escamosas de alto grau e nos dois (100%) casos de carcinoma. A prevalência da infecção genital por HPV de alto risco na amostra estudada foi alta. Houve predomínio de casos abaixo dos 25 anos e tendência a um novo aumento após os 55 anos, com maior frequência naqueles com maior número de parceiros sexuais durante a vida.
E2	Verificar alterações citopatológicas e fatores de risco para o câncer de colo uterino em mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde de um município de pequeno porte do norte do Paraná, de 2001 a 2006.	Estudo observacional transversal descritivo. Foram realizados 6.356 exames e 65 (1,02%) apresentaram alterações. Dos exames realizados, 4.869 (70,8%) foram em mulheres de 25 a 59 anos. 38,5% dos exames apresentaram Neoplasia Intraepitelial	A presença de lesões do tipo celular epitelial se mostrou estatisticamente significativa quando associada ao número de parceiros. Mulheres com parceiro único apresentam número inferior de lesões (4,9%) quando comparadas com aquelas com dois ou mais parceiros (8,1%). A cobertura do exame de citologia apresentou-se

- Cervical (NIC) I, 32,3% bastante baixa, estando NIC II e 18,5% NIC I e aquém do mínimo Papiloma Vírus Humano preconizado. (HPV).
- E3** Avaliar a associação entre fatores de risco para câncer de colo do útero e lesões cervicais por HPV comparando-se os resultados da inspeção visual com o ácido acético (IVA), a citologia e a cervicografia. Pesquisa de prevalência com 157 mulheres de um centro de saúde de Fortaleza, no período de junho a setembro de 2006. Utilizou-se o SPSS para codificar os dados. Realizaram-se inferências por meio de testes estatísticos (χ^2 = quiquadrado e RV = razão de verossimilhança). IVA, cervicografia e citologia obtiveram 43,3%, 10,19% e 3,2% de resultados alterados, respectivamente. Pôde-se determinar, ao final deste estudo, que as seguintes variáveis foram associadas às lesões cervicais na IVA: idade menor de 20 anos ($p = 0,0001$); um ou mais parceiros nos últimos três meses ($p = 0,015$); uso de contraceptivos ($p = 0,0008$); presença de corrimento vaginal ($p = 0,0001$) e processo inflamatório moderado ou acentuado ($p = 0,0001$). Conclui-se que houve maior frequência de alguns fatores de risco para o câncer de colo uterino em mulheres com lesão cervical, inclusive a presença do HPV, o que indica forte associação de tais fatores à ocorrência de lesões precursoras do câncer de colo uterino e à patologia propriamente dita.
- E4** Avaliar a prevalência dos HPV 16, 18, 31 e 45 em amostras de raspado cervical de mulheres com alterações celulares e/ou colposcopia sugestiva de lesão de alto grau ou lesão de baixo grau persistente submetidas à conização. Foram incluídas 120 mulheres. A análise histológica dos cones cervicais revelou 7 casos de cervicite, 22 de NIC1, 31 de NIC2, 54 de NIC3 e 6 carcinomas invasores. Foram analisadas as amostras de raspado cervical coletadas antes da conização para a presença do DNA-HPV por PCR com os *primers* de consenso, PGMY09/11. O DNA-HPV foi detectado em 67,5% das mulheres. O HPV 16 (40%) foi o tipo mais prevalente na maioria das lesões, seguido dos HPV 31 (13,3%), 45 (13,3%) e 18 (4,1%). Infecções múltiplas ocorreram em 15% dos casos e as infecções por outros tipos de HPV foram detectadas em 14% da amostra. As infecções pelos HPV 16 e 18 nem sempre ocorrem de maneira solitária (infecção única), estando associadas a outros tipos de HPV em diversas ocasiões.
- E5** Correlacionar possíveis fatores associados às alterações histopatológicas induzidas pelo HPV das biópsias do colo uterino, realizadas no Estudo observacional de delineamento transversal em 67 exames histopatológicos decorrentes de biópsia do colo uterino. Os dados foram descritos e analisadas suas Dos 67 estudos histopatológicos das biópsias do colo uterino, 31 são normais, 6 cervicites não ligadas ao HPV, 20 com neoplasia intraepitelial cervical (NIC) I, 5 com NIC II, 2 com NIC III e 3

- Ambulatório Materno-Infantil do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina. associações através do teste qui-quadrado e razão de prevalência. infecções por HPV. Dentre as variáveis independentes estudadas, idade, cor, estado civil, escolaridade, hábito etílico, abortamento prévio, paridade, menopausa, gestação, vulvovaginite, menarca e método contraceptivo associados às lesões cervicais. Porém, hábito tabágico, sexarca e número de parceiros sexuais apresentaram $p < 0,05$, sendo então, fatores associados às lesões do colo do útero HPV induzidas.
- E6** Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino em mulheres reclusas. Estudo descritivo, de corte transversal, realizado em um instituto penal feminino cearense. As mulheres reclusas constituem peculiaridades específicas que as tornam mais suscetíveis para o desenvolvimento do câncer do colo do útero (CCU). Tais comportamentos são evidenciados pelas seguintes variáveis: o tabagismo, a coitarca precoce, o uso raro do preservativo, a baixa escolaridade e a multiplicidade de parceiros. Esses são aspectos que aumentam o risco de contaminação pelo HPV e se configuram como fatores de risco importantes para a evolução da neoplasia cervical. Os resultados encontrados mostram a premente necessidade da implementação de atividades educativas, preventivas e terapêuticas durante o cárcere, visto que tal momento constitui uma oportunidade singular para implementação dessas medidas específicas.
- E7** Determinar a prevalência e os genótipos do HPV e identificar os fatores associados à infecção em mulheres, gestantes e não gestantes HIV-1 positivas e negativas, Amostras de células cervicais de 302 mulheres foram analisadas para presença de HPV e genótipos por reação em cadeia da polimerase, aninhada e em sequenciamento. Das 302 mulheres incluídas no estudo, o HPV foi detectado em 55 (18,2%); destas, 31 eram gestantes, apresentando uma associação significativa para a presença do HPV ($p=0,04$) quando comparadas às não gestantes. Os fatores de risco

atendidas nos Ambulatórios de Ginecologia e Obstetrícia e em Unidades Básicas de Saúde em Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil.

Foram calculadas as razões de prevalência e associadas às variáveis estudadas por meio do teste exato de Fisher ou χ^2 e de regressão de Poisson.

para infecção foram: pacientes com idades ≤ 20 anos ($p=0,04$), início precoce das relações sexuais ($p=0,04$), ausência do exame citopatológico ($p=0,01$), diagnóstico de citopatológico alterado ($p=0,001$). A prevalência de detecção do HPV foi de 18,2%, os genótipos mais frequentes foram o 16 e 58, sendo que fatores sociodemográficos e ginecológicos apresentaram associação com a infecção viral.

E8 Identificar a ocorrência de papilomavírus humano na cérvix uterina de mulheres da região ocidental da Amazônia Brasileira.

O estudo foi realizado na capital de Rondônia, Porto Velho. Foram identificados os tipos de HPV e resultados moleculares foram correlacionados com aqueles os testes colpocitológicos de amostras provenientes de 334 mulheres que realizaram exames preventivos no Sistema Único de Saúde.

Das 334 amostras analisadas, 31% foram confirmados com a presença de material viral (DNA-HPV). Confirmou-se a existência dos tipos: HPV-16, 18, 33, 53 e 58, que identificam o grupo de alto risco oncogênico com 72% (74/103) de ocorrência, bem como os HPV-11, 42 e 44 pertencentes ao grupo de baixo risco oncogênico com 28% de ocorrência. Os perfis recorrentes durante o desenvolvimento da análise foram do HPV-16 e -18 com 17% e 16%, respectivamente. Os resultados da pesquisa indicam que mais de 80% das amostras analisadas e que continham material viral não apresentavam nenhuma alteração celular no teste citológico, o que reforça a necessidade de se difundir o uso das técnicas moleculares em diagnósticos convencionais.

Fonte: Dados do estudo (2017).

Para a análise dos resultados, os estudos foram divididos em duas categorias: 1) abordagem sobre a prevalência de diversos tipos do HPV em amostras variáveis e 2) os fatores de risco para o câncer de colo do útero e a relação com o vírus.

4. Discussão

Prevalência do HPV

Alguns estudos são analisados nesta categoria por enfatizarem a prevalência do HPV como fator de risco para o câncer cervical. No estudo desenvolvido por Rama et al.⁶, foi avaliada a prevalência da infecção genital por HPV de alto risco de acordo com faixa etária e fatores associados, envolvendo uma amostra total de 2.300 mulheres. O maior número de parceiros sexuais foi um importante fator de risco para a infecção. O HPV de alto risco esteve presente em 100% dos casos de carcinoma e em 77,8% das lesões escamosas de alto grau.

Em outro estudo, Pitta et al.⁹ avaliaram a presença de determinados tipos do HPV, o 16, 18, 45 e 31, em uma amostra de 120 mulheres, constatando a presença do vírus em 77% dos casos, predominando o tipo 16 na maioria das lesões, sendo que as infecções múltiplas também estiveram presentes em 15% da amostra.

Com relação aos achados nesses estudos, sabe-se que já foram identificados mais de 40 tipos que podem infectar a mucosa genital, dentre os quais apenas cerca de 20 são considerados de alto risco, com predisposição para carcinogênese¹⁴.

Os tipos de alto risco são, principalmente, o 16 e 18, além de outros menos frequentes, como o 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 57, 58, 59, 68. Nas neoplasias intra-epiteliais cervicais e nos cânceres invasivos, também é comum encontrar o 31, além dos já mencionados 16 e 18. Nota-se que o tipo 18 parece estar mais relacionado a uma rápida transição para o carcinoma. Os vírus podem permanecer no corpo por muito tempo, sem qualquer manifestação perceptível, tornando-se ativo em situações como estresse, depressão imunológica ou gravidez, entre outras¹⁵.

Entretanto, a grande maioria dos casos de infecções por HPV se deve aos tipos 6, 11, 16 e 18. Destacam-se particularmente os tipos 16 e 18, que podem ser encontrados em mais de 70% dos casos. Já os tipos 6 e 11 são comumente encontrados em verrugas benignas¹⁶.

Portanto, na análise desses estudos foi possível identificar a presença predominante do tipo 16, associado às lesões escamosas de alto grau, corroborando com dados da literatura que indicam a relação entre esses tipos de alto risco e o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer cervical.

No estudo desenvolvido por Oliveira et al.¹², os autores buscaram determinar a prevalência e genótipos do HPV, identificando fatores associados à infecção em mulheres em ambulatórios de ginecologia e obstetrícia de Unidades Básicas de Saúde da região Sul do Brasil. Foram avaliadas 302 amostras de células cervicais, sendo que o HPV foi identificado em 55, entre as quais a maior parte com menos de 20 anos de idade, início

precoce de relações sexuais e ausência do exame citopatológico. Os genótipos mais frequentes foram o 16 e 58.

Já no estudo dos autores Santos et al.¹³, que buscou identificar a ocorrência de HPV em mulheres da Amazônia Brasileira, no Estado de Rondônia, com amostra de 334 mulheres, o HPV esteve presente em 31%, prevalecendo os tipos 16, 18, 33, 53 e 58, representando assim um grupo de alto risco oncogênico. Contudo, os autores ressaltaram que em grande parte da amostra que continha material proveniente do vírus, não foram identificadas alterações celulares.

Nesse sentido, em concordância com os resultados alcançados nesses estudos, ressalta-se que, na maior parte dos casos, o HPV estabelece relações inofensivas com o hospedeiro, de tal forma que a maioria das infecções passa despercebida e regridem de maneira espontânea, indicando que a baixa carga viral é combatida naturalmente pelo sistema imunológico do indivíduo. Dentre as diversas formas de interação entre o vírus e o organismo, sabe-se que a maior parte são subclínicas e transitórias, apenas mantendo-se persistente e evoluindo para câncer invasivo, dependendo do tipo de vírus e de circunstâncias especiais, fatores relacionados aos hospedeiros, genética e comportamento sexual, carga viral e imunidade¹⁶.

Com relação às lesões identificadas em alguns casos, podem ser múltiplas ou únicas, na forma clínica, difusas ou localizadas, variando de tamanho. Ressalta-se que a maioria das infecções tendem a ser assintomáticas. Já no caso do câncer, quando iniciam as manifestações clínicas, geralmente ocorre sangramento vaginal, corrimento que pode ser fétido. A dor pélvica pode indicar a doença em estágio avançado. A maior parte das mulheres com câncer invasivo possuem lesão visível no exame ginecológico, com apresentação que pode ser variável¹⁷.

Dessa forma, nesta categoria de análise os estudos evidenciaram a alta prevalência do HPV e, particularmente, a presença frequente dos tipos considerados de alto risco. A associação desses tipos com a presença de lesões precursoras do câncer cervical foi apontada nos estudos como uma condição relativamente comum no desenvolvimento desse tipo de câncer.

O HPV como Fator de Risco para o Câncer de Colo do Útero

Nesta categoria, os estudos analisados enfatizam o HPV enquanto agente relacionado ao desenvolvimento do câncer cervical. No estudo realizado por Melo et al.⁷, foram verificadas as alterações citopatológicas e os fatores de risco para o câncer cervical, em uma amostra abrangendo 6.356 exames realizados. Nos casos em que foram identificadas alterações, as mulheres tinham idades entre 25 e 59 anos e o

número de parceiros foi um fator importante. Os exames apresentaram neoplasia intraepitelial cervical e HPV.

Em outro estudo, Anjos et al.⁸ avaliaram a associação entre fatores de risco para o câncer cervical e as lesões cervicais por HPV. Os autores desenvolveram o estudo com uma amostra de 157 mulheres e constataram que a menor idade, o número de parceiros, uso de contraceptivos orais e presença de corrimento vaginal foram fatores associados às lesões cervicais. A presença do HPV foi considerada um forte indício de associação com as lesões precursoras do câncer de colo uterino.

Os autores Stöfler, Nunes e Schneider¹⁰ buscaram correlacionar os possíveis fatores relacionados às alterações histopatológicas induzidas pelo HPV, a partir de biópsias do colo do útero. Foram utilizados 67 estudos histopatológicos, sendo que foram identificados 30 casos de lesão e 3 infecções por HPV. As lesões cervicais estiveram associadas a variáveis como idade, estado civil, escolaridade, aborto prévio, menopausa, paridade, gestação, menarca, método contraceptivo. Porém, as variáveis sexarca e número de parceiros sexuais foram fatores associados às lesões cervicais induzidas pelo HPV.

Por fim, no estudo dos autores Anjos; Ribeiro et al.¹¹, foram identificados fatores de risco para o desenvolvimento de câncer cervical em mulheres reclusas, evidenciando que, entre esses fatores, destacam-se peculiaridades como tabagismo, baixa escolaridade, raro uso de preservativo, coitarca precoce e os múltiplos parceiros sexuais. Esses são considerados fatores de risco porque favorecem a infecção pelo HPV e, conseqüentemente, representam um importante fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia cervical.

Em concordância com os resultados expressos nesses estudos acima descritos, considera-se que o vírus é um importante causador do câncer de colo do útero, pois, a princípio, contamina o epitélio, podendo causar lesões benignas ou malignas. Determinados tipos de HPV são considerados de alto risco para o câncer cervical. Mais que isso, o vírus é um fator necessário para desenvolver a lesão intra-epitelial de alto grau, a qual avança para o câncer invasivo do colo de útero. Contudo, sabe-se que, isoladamente, a infecção pelo vírus não é suficiente para provocar o câncer, pois é necessário que o mesmo seja persistente, desenvolva lesões que sejam progressivas¹⁴.

Para que as lesões cervicais apareçam, é necessário que o vírus passe para o estágio produtivo, com a expressão e plena atuação de proteínas oncogênicas do HPV. Além disso, as mutações também são importantes para que a lesão maligna avance. Com o aumento da carga viral e maior produção de proteínas, acumulando-se na célula hospedeira, as replicações progridem e geram fragmentação do genoma viral que se recombinam, levando ao processo de integração ao genoma do hospedeiro¹⁸.

Com o aumento do número de vírus integrado, a atuação das proteínas oncogênicas e as integrações virais favorecem a carcinogênese. Dessa forma, a replicação do vírus fica dependente da multiplicação celular, um ciclo produtivo incompleto em que as partículas virais não se formam. Observa-se que a carcinogênese é um processo complexo, em múltiplas etapas, nas quais ocorrem mutações que alteram o funcionamento celular, bem como a morfologia das células, o funcionamento do tecido e do órgão. As mutações provocadas pelo vírus se acumulam até que a célula se transforme em neoplásica^{3,16}.

Através da análise dos estudos nesta categoria e da breve discussão a partir de autores da literatura que estudaram o tema, é possível constatar que o HPV aumenta o risco de desenvolvimento do câncer de colo uterino, pois, em conjunto com outros fatores, determinados tipos do vírus, denominados de alto risco, induzem alterações celulares que originam lesões cervicais, as quais podem evoluir para o estágio neoplásico.

5. Conclusões

O método da revisão integrativa de literatura favoreceu a pesquisa, síntese e integração dos estudos acerca da relação entre o HPV e o câncer de colo uterino. Foi possível constatar, no âmbito dos diversos estudos analisados, que a presença do vírus é um fator considerado primordial para o desenvolvimento do câncer cervical. Nesse sentido, o objetivo definido para o presente estudo foi alcançado.

Os resultados da análise demonstraram que o vírus HPV é altamente prevalente e em conjunto com fatores como a idade, número de parceiros sexuais, precocidade da atividade sexual, uso de contraceptivos e outros hábitos de vida podem resultar no surgimento de lesões precursoras do câncer de colo do útero.

Nesse sentido, a identificação precoce do vírus, através do exame preventivo, é uma medida de grande importância para permitir que o tratamento adequado seja iniciado em tempo hábil, a fim de evitar o surgimento de lesões que podem evoluir para o estado neoplásico. A alta prevalência do HPV nos estudos analisados no presente trabalho indica elevado risco para desenvolvimento do câncer, mas a realização de novos estudos é importante para esclarecer os mecanismos pelos quais o vírus induz alterações nas células e ocasionam o desenvolvimento do câncer de colo do útero.

6. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. – 2 ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013.

2. Quiroga SM, Veja EM, Fungo MSM, Uema SAN. Controversias em torno a la utilización de la vacuna contra el vírus del papiloma humano. *Revista de Salud Pública*. 2015; 19(3): 91-103.
3. Costa CSA. Conhecimentos sobre o papiloma vírus humano e cancro do colo do útero, numa amostra de alunos do ensino superior, em Bragança/SP [dissertação]. Bragança: Instituto Politécnico de Bragança; Instituto Politécnico de Viana do Castelo; 2015.
4. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enfermagem*. 2008; 17(4): 758-764.
5. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010; 8(1): 102-106.
6. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ, Syrjänen K, Aldrighi JM. Prevalence of genital HPV infection among women screened for cervical cancer. *Revista Saúde Pública*. 2008; 42(1): 123-130.
7. Melo SCCS, Prates L, Carvalho MDB, Marcon SS, Pelloso SM. Alterações citopatológicas e fatores de risco para a ocorrência do câncer de colo uterino. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2009; 30(4): 602-608.
8. Anjos SJSB, Vasconcelos CTM, Franco ES, Almeida PC, Pinheiro AKB. Fatores de risco para câncer de colo do útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia. *Revista Escola de Enfermagem*. 2010; 44(4): 912-920.
9. Pitta DR, Campos EA, Sarian LO, Rovella MS, Derchain SFM. Prevalência dos HPV 16, 18, 45 e 31 em mulheres com lesão cervical. *Revista Brasileira Ginecologia Obstétrica*. 2010; 32(7): 315-320.
10. Stöfler MECW, Nunes RD, Schneider IJC. Avaliação de fatores associados às lesões HPV induzidas do colo uterino. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2011; 40(3).
11. Anjos SJSB, Ribeiro SG, Lessa PRA, Nicolau AIO, Vasconcelos CTM, Pinheiro AKB. Fatores de risco para o câncer de colo do útero em mulheres reclusas. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2013; 66(4): 508-513.

12. Oliveira GR, Vieira VC, Barral MFM, Döwich V, Soares MA, Gonçalves CV, Martinez AMB. Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2013; 35(5): 226-232.
13. Santos JC, Cezar MRS, Lisboa MR, Moura MMF. Ocorrência de papilomavírus humano na cérvix uterina de mulheres da região ocidental da Amazônia Brasileira. *Acta Amazonica*. 2013; 43(2): 185-190.
14. Moura KMF. A correlação do HPV e o câncer do colo do útero – uma ação educativa do enfermeiro [monografia]. Brasília: Centro Universitário de Brasília – UNICEUB; 2007.
15. Solera MA. HPV: os principais tipos de câncer causados pelo papilomavírus humano em indivíduos do sexo masculino [monografia]. Brasília: Centro Universitário de Brasília – UNICEUB; 2015.
16. Souza GCS, Silva ER, Macêdo FLS, Soares LRC., Rosal VMS, Rocha MGL. Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese. *Femina*. 2015; 43(4).
17. Figueiredo MC, Melo Junior JM, Segati KD. Prevalência de lesões precursoras para o câncer de colo do útero nas regiões do Brasil e sua relação com a cobertura do programa de rastreamento. *Femina*. 2014; 42(6).
18. Ferreira LP, Benetta ACD, Fonseca AJ, Navarro C, Vale CPG, Santos NM. Angioma de canal endocervical: relato de caso e revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2012; 58(4): 675-679.