

CÂNCER CERVICAL:

Relação entre HPV e co-fatores no desdobramento da oncogênese

Lucimara Pereira Carvalho

Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade Sete de Setembro, Paulo Afonso-BA, Brasil
mara-aelson@hotmail.com

Vanessa Simões Sandes Walois

*Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade Sete de Setembro, Paulo Afonso-BA, Brasil

Ilton Palmeira Silva

Doutorando em Bioquímica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil

Thalita Meriele S. Melo

Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade Sete de Setembro, Paulo Afonso-BA, Brasil

RESUMO

O HPV é principal fator etiológico do câncer cervical, porém estudos apontam que a infecção pelo vírus é apenas etapa inicial, ele por se só pode ser insuficiente para causar o câncer, sugerindo que fatores adicionais são necessários para o desencadeamento da doença. O câncer cervical é uma patologia de evolução morosa e de fácil diagnóstico, podendo levar de 10 a 12 anos para o seu acometimento. É considerada a quarta causa de óbito por câncer entre as mulheres no Brasil configurando-se, dessa forma, como merecedor de atenção especial. Objetiva-se com essa pesquisa analisar os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer cervical. Trata-se de uma revisão integrativa de 22 trabalhos científicos selecionados nas bases de dados eletrônicas: Literatura Latino – Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Apesar da alta compreensão em relação a instalação e progressão da lesão cervical é importante que novos estudos continuem demonstrando os principais fatores de risco populacionais afim de contribuir para elaboração de estratégias nos sistemas de saúde.

Palavras-chave: HPV; fatores de risco; câncer cervical

ABSTRACT

HPV is the main etiologic factor of cervical cancer, however, researches point that the infection by the virus is only the first step, for the virus alone may not be enough to cause cancer, what suggests that other factors are necessary to the development of the disease. Cervical Cancer is a pathology that evolves slowly and it is easy to diagnose, being possible to take around 10 to 12 years for

its impairment. It is considered the fourth cause of death due to cancer among women in Brazil, representing a worrying social issue. This research aims to analyze the main risk factors associated to the development of cervical cancer. It is an integrative review of 22 scientific works selected in the electronic databases: Latin-American and Caribbean Literature of Health Science (LILACS) and the Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Despite the understanding about how the disease starts and its progress, it is necessary that new researches keep showing the main risk factors in the population in order to contribute to the elaboration of strategies in the health systems.

Keywords: HPV; Risk Factors; Cervical Cancer.

1 INTRODUÇÃO

O câncer cervical é uma patologia progressiva da cérvix uterina, sendo mais frequentemente diagnosticado em mulheres na faixa etária entre 30 a 50 anos. Apresenta-se como o terceiro tipo de câncer mais incidente entre as mulheres, sendo superado apenas pelo câncer de mama e pelo câncer de pele do tipo não melanótico. (INCA, 2016).

Estudos apontam que 93 a 100% dos carcinomas de células escamosas de cérvix uterina contêm DNA-HPV de alto risco (16 e 18), indicando o HPV como principal fator de risco para o desencadeamento da doença. (THULER; FALHARI; CRUZ, 2005). Apesar da associação evidente entre o HPV e o câncer cervical, boa parte das mulheres infectadas com o vírus do HPV oncogênico nunca serão acometidas pela doença, supondo-se que são necessários fatores adicionais para o desenvolvimento da patologia. Vários cofatores têm sido associados para que ocorra o desenvolvimento da doença tais como paridade, uso de contraceptivo oral, tabagismo, imunossupressão, infecções por outras doenças sexualmente transmissíveis, deficiência nutricional e fatores socioeconômicos (ROSA et al.,2009).

O câncer cervical é uma doença de evolução lenta e de fácil diagnóstico, fato que possibilita a eficácia das estratégias de rastreamento para este tipo de câncer. Estudos desenvolvidos por Ferraz; Santos; Discacciati (2012) demonstram que 30% a 70% das lesões in situ não tratadas evoluem para câncer num período de 10 a 12 anos até atingir o estágio invasor, etapa em que a cura se torna mais difícil, ou até impossível.

Em países em desenvolvimento, como o Brasil, o câncer cervical abrange elevadas taxas de prevalência e mortalidade em mulheres com maior vulnerabilidade social e econômica. Medo e preconceito são os sentimentos mais relatados em relação à convivência com o parceiro. Além disso, estão associados fatores como a dificuldade de acesso a rede de serviços para detecção e tratamento precoce da doença advindo de dificuldades geográficas e econômicas, insuficiência de serviços e questões socioculturais (CASARIN; PICCOLI, 2011).

Atualmente ainda é crescente o número de casos de mulheres contaminadas pelo vírus Papiloma apesar das campanhas e estratégias nacionais voltadas ao rastreamento do câncer cervical. Dessa forma objetiva-se com esse trabalho identificar os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer cervical; discutir o Papiloma vírus humano como principal fator na oncogênese cervical e estabelecer a associação de outros fatores ambientais emergentes com a oncogênese cervical.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa, um importante método de pesquisa, com a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisa sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998).

A elaboração da revisão integrativa faz-se a partir de seis etapas: identificação do tema ou questão de pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, categorização do estudo, avaliação dos estudos, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento evidenciado (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Para guiar a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão norteadora: Quais fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do câncer cervical? Para seleção dos artigos foram utilizadas duas bases de dados eletrônicas: Literatura Latino – Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). A busca dos artigos foi guiada utilizando os seguintes descritores: “HPV”, “câncer cervical”, além da combinação desses descritores.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: artigos que estivessem dentro da temática em estudo, artigos completos disponíveis eletronicamente, estar escritos em língua portuguesa e que fossem relacionados ao sexo feminino. Como critério de exclusão adotou-se retirar da amostra coletada monografias, dissertações e publicações incompletas que apresentem apenas o resumo disponível on-line. A síntese das publicações selecionadas foi organizada em um quadro sinóptico distribuído da seguinte forma: título, periódico, objetivos e resultados.

Na pesquisa inicial foram identificados 367 artigos nas bases de dados informadas, sendo que destes 136 apresentavam duplicidade, portanto foram identificados 231 artigos diferentes, destes 209 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão conforme o exposto.

Após a eliminação de duplicidade e leitura dos artigos na íntegra foi possível selecionar 22 artigos no total, que abordam o tema e continham resposta à questão formulada.

Para análise do corpus utilizou-se a técnica de Análise de Conteúdo de Bardin (BARDIN, 2011), agrupando-se os resultados em dois núcleos temáticos de discussão, a saber: relação do HPV na oncogênese cervical e co-fatores relacionados ao câncer cervical.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para discussão dos resultados foram elaboradas duas categorias de análise abrangendo artigos publicados entre os anos 1998 a 2015, seguindo os pressupostos dos critérios de inclusão desta revisão.

3.1 Categoria 1: Relação do HPV na Oncogênese Cervical

Após mais de 20 anos de estudos sobre a associação existente entre o Papiloma vírus Humano (HPV) e o câncer escamoso cervical, poucas dúvidas restaram sobre o papel central deste vírus na carcinogênese cervical (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002).

A frequência da infecção pelo HPV apresenta grandes variações em estudos globais, podendo ser atribuída às diferenças epidemiológicas da população analisada, metodologia empregada para a coleta e extração do DNA-HPV (ALMEIDA et al, 2015).

Em estudo realizado por Fuzil; Quaresma (2011), entre 444 mulheres estudadas na Amazônia Oriental Brasileira, 14,6% apresentavam infecção genital pelo HPV. Em relação a citologia cervical, 2,9% das 444 amostras coletadas foram consideradas insatisfatórias para o exame, das 431 mulheres com amostras satisfatórias 97,2% tiveram resultados normal ou inflamatório na citologia e 2,8% com alterações. Onde 0,9% tiveram ASCUS, 0,2% ASGUS, 0,9% LSIL, 0,5% HSIL e 0,5% apresentou carcinoma de células escamosas. Quando considerada a realidade urbana versus rural, encontrou-se uma prevalência de 15% na amostra urbana e 14,2% na amostra rural, não havendo uma diferença significativa entre os locais de recrutamento.

Segundo Oliveira et al (2013) das 302 mulheres incluídas no estudo em um hospital Universitário do Sul do Brasil, o HPV foi detectado em 55 delas (18,2%), os genótipos mais frequentes foram o HPV 16 e 58. Entre todas as pacientes infectadas pelo HPV 16, 16,5% apresentaram citopatológico sem alterações intraepiteliais e 37,5%, citopatológico com alterações intraepiteliais de baixo e alto grau. Já para o HPV 18, 75% não apresentaram alterações citopatológica intraepiteliais e 25% apresentaram alterações intraepiteliais de baixo e alto grau. Ainda segundo o autor valores similares também foram encontrados em estudos feitos no Brasil, 17,8% na Paraíba e 16,8% em São Paulo.

Em estudo caso-controle realizado em Recife, Pernambuco, com 248 participantes, 50 com lesão intraepitelial de alto grau, 22 com carcinoma cervical compondo o grupo caso e 176 com citologia normal ou com alterações benignas no grupo controle, predominaram genótipos de alto risco oncogênico em 83,4% nos casos e 67,1% nos controles, principalmente o HPV16 e 31. Levou-se em consideração que o HPV é causa necessária do câncer cervical, mas, que é primordial a participação de fatores adicionais (MEDONÇA et al, 2010).

Em Rodrigues et al (2014), levantamento realizado em mulheres indígenas do Panará, do Brasil Central, a prevalência do HPV foi de 28,6%, 41,7% foram identificados com um dos genótipos de alto risco (16 ou 18 ou 45). Destas 33,3% apresentaram ASC-US, 22,2% LSIL e 22,2% HSIL. Em 11,1% com atipias de células glandulares e 11,1% com atipias em células escamosas onde não foi possível excluir a lesão de alto grau (ASC-H). 58,3% foram positivos para outros genótipos oncogênicos, discordando de outros estudos da literatura que apontam o HPV 16 com maior prevalência.

Em estudo realizado por Girianelli et al. (2010), a prevalência de HPV foi de 12,8% para tipos de alto risco oncogênico e 5,0% para baixo risco, estando mais baixa do que tem sido observado em outros estudos brasileiros, fato que pode ser explicado por ser oriunda de amostras popula-

cionais e não da demanda de serviços de saúde como os demais e por não ter incluído mulheres com menos de 25 anos de idade. Dentre as mulheres com citologia normal, a prevalência do HPV de alto risco oncogênico foi de 9,5%, a prevalência aumentou conforme a gravidade do diagnóstico, atingindo mais de 85,0% das mulheres com lesões de alto grau.

Em Almeida et al. (2015) estudo realizado com 139 participantes, o DNA-HPV foi detectado em 23% das amostras, genótipos de alto risco oncogênico foram identificados em 92%, destes, 65% em infecções simples e 35% em infecções múltiplas.

3.2 Categoria 2: Cofatores Relacionados ao Câncer Cervical

A literatura tem referido que mulheres imunodeprimidas têm risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasia escamosa intra-epitelial invasiva do trato genital inferior. A infecção pelo HPV e HIV, é transmitida sexualmente e suas populações de risco apresentam várias características em comum. Estudos têm demonstrado que um baixo número de linfócitos TCD4+ (menos de 200 células/mm²) está associado com infecção por HPV e o desenvolvimento de NIC (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002).

Entiauspe et al. (2010) elaborou um estudo com 98 pacientes, 38 (38,8%) eram portadoras do HIV-1 e 60 (61,2%) eram HIV negativas. No que se refere a citologia, 50% das participantes do grupo HIV negativo apresentavam citologia normal, em 41,7% foi detectado inflamação; 4,2% mostravam LSIL e 4,2% células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US). As mulheres HIV positivas, 26,3% apresentavam HSIL, 23,7% citologia normal, 21,1% inflamação, 27,1% LSIL e 7,9% ASC-US. Foram encontrados apenas os genótipos HPV-16 e 18, o estudo em questão evidenciou uma elevada prevalência de genótipos oncogênicos em mulheres HIV positivas quando comparadas ao grupo de mulheres HIV negativo.

Em um estudo realizado no Pará, com 90 participantes, sendo 36 soropositivas (grupo de estudo) e 54 soronegativas (grupo controle), a literatura defende uma elevada prevalência e maior gravidade das infecções do trato genital inferior em mulheres infectadas pelo HIV. Parte dessas mulheres têm uma história de práticas sexuais de risco e história prévia de infecções sexualmente transmissíveis. A frequência de neoplasias intra-epitelial cervicais foi semelhante nos dois grupos estudados, 33,3% e 27,7%, respectivamente no grupo HIV soropositivo e no grupo controle. Dentre as pacientes soropositivas 75% apresentaram contagem de linfócitos CD4 acima de 200 células/mm² (AZEVEDO et al, 2006).

Estudos apontam o comportamento sexual como um dos principais fatores de risco para a oncogênese cervical. Além disso uma associação do uso de anticoncepcional oral (ACO) e o câncer cervical, pode aumentar em até quatro vezes o risco de desenvolvimento da doença, quando a paciente faz uso por um período acima de 10 anos (ROSA et al, 2009).

Em estudo realizado por Murta et al (1999), onde um dos objetivos foi alavancar a relação da ectopia cervical e o uso de anticoncepcional oral, foi realizado um levantamento com 471 laudos colposcópicos de pacientes com diagnóstico citológico de infecção por HPV. Destas 182 (38,6%) apresentavam ectopia na junção escamocolunar (JEC) estendendo-se para fora do orifício externo. Das pacientes que apresentaram ectopia 45,7% estavam em uso de ACO, 24,3% das pacientes sem ectopia também faziam uso desse método. Estima-se que o efeito do estrogênio seja o responsável pela relação ectopia e ACO.

Estudos apontam que os anticoncepcionais favorecem a oncogênese, interferindo diretamente no metabolismo do ácido fólico, como também na suspensão da função de imunovigilância tumoral ou mesmo pela maior exposição do epitélio glandular (ectopia) aos agentes agressores presentes no ambiente vaginal. As células de Langehans são componentes importantes no sistema de imunovigilância celular contra infecções virais e tumorais, tendo como função apresentar os antígenos virais ou tumorais ativando especificamente os linfócitos. No presente levantamento, a média no número de células de Langehans em mulheres usuárias de anticoncepcionais orais foi de 320,7 células/mm² e de 190,7 células/mm² nas não usuárias, sendo todas as pacientes HPV negativa. Não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, entretanto, na análise por camadas histológicas (superficial, intermediária e basal) observou-se uma elevação no número de células de Langehans na camada intermediária, entre as usuárias de ACO (UCHIMURA et al, 2005).

As células de Langehans também podem sofrer alterações provocadas pelo tabaco e seus derivados, como a nicotina, levando a uma redução da densidade dessas células, tanto em fumantes e ex-fumantes quanto em mulheres com HPV e em mulheres sem alterações imuno-histoquímica para HPV. Uchimura et al (2005) estudou 30 mulheres, 8 fumantes e 22 não fumantes, as médias das densidades das células de Langehans no epitélio foram de 232,41 células/mm² para fumantes e de 221,08 células/mm² para não-fumantes, sendo uma diferença insignificante entre os dois grupos. O valor controverso em relação à literatura se deve possivelmente à dose de nicotina absorvida pelo organismo e ao tempo de exposição de seus derivados.

Segundo Murta et al. (2001) na adolescência a atividade biológica cervical está em nível máximo, a replicação celular e substâncias presentes no meio cervical facilitam a infecção por Papiloma vírus Humano (HPV), após a adolescência a frequência da infecção pelo HPV nas mulheres diminui com a idade.

Em concordância com Murta et al. (2001), Candido et al. (2006) referiu uma maior frequência de lesões intraepiteliais de baixo grau associado ao HPV em mulheres na faixa etária dos 19 aos 34 anos, índice maior do que o encontrado naquelas entre 35 e 49 anos ou na faixa dos 50 aos 66 anos. Entretanto, o diagnóstico de carcinoma ocorreu em mulheres de idade mais avançada, entre 50 a 66 anos.

Rama et al. (2008), relatou haver uma maior prevalência da infecção genital por HPV de alto risco nas mulheres com idade abaixo dos 25 anos e os menores valores para as mulheres de 35 aos 54 anos de idade.

Nos estudos de Duarte et al. (2011), com 22 participantes: 50% com NIC I, 18,2% NIC I e HPV, 9,1% NIC II e III e 22,7% ASCUS, na faixa etária de 40 anos de idade, mostrou que 72,7% tiveram sua primeira relação sexual antes dos 15 anos e 27,3% entre 16-20 anos, apontado como principal fator de risco para doenças sexualmente transmissíveis, quando não se utiliza preservativo.

Nos estudos de Uchimura et al. (2004) foi possível observar a diferença no número de células de Langerhans quanto ao início da idade fértil, 33,3% apresentaram menarca antes de 12 anos e 66,7% após os 13 anos. Verificou-se que para as mulheres com menarca após os 13 anos o número de células de Langerhans apresentou diferença significativa, com média de 173,34 células/mm² comparado ao outro grupo, com 271,41 células/mm², a redução ocorreu em todas as camadas histológicas do epitélio.

Ainda segundo Uchimura et al. (2004), quanto a precocidade sexual, o início das relações sexuais antes de 17 anos foi referida por 36,7% mulheres e relacionou-se com menor número das células de Langerhans, no epitélio do colo uterino, com média de 127,15 células/mm² e 250,14 células/mm², respectivamente, para início da atividade sexual até 17 anos e após 17 anos. As alterações ocorreram nas camadas intermediária e basal do epitélio, pois na camada superficial a densidade apresentou apenas uma tendência à queda.

A multiparidade é descrita na literatura como fator de risco para câncer cervical, no entanto, havia uma associação confusa em relação ao comportamento sexual. Atualmente estudos confir-

mam a alta paridade como fator de risco independente na carcinogênese cervical. Pressupondo que as taxas hormonais provocadas pela gestação estimulam a persistência ou a progressão do HPV (ROSA et al, 2009).

Uma pesquisa realizada por Lima; Palmeira; Cipolotti (2006) constatou a associação de grandes números de gestações como fator de risco para a ocorrência do câncer cervical, entretanto, não foi constatada nenhuma relação referente ao número de parceiros.

Sampaio; Almeida (2009) apontam em seu trabalho a associação das vitaminas antioxidantes, com a prevenção do câncer de colo uterino. Alguns nutrientes antioxidantes, como as vitaminas A, E e C, podem inibir a formação de radicais livres e a evolução de lesões malignas no epitélio uterino, atuando como moduladores da resposta imune frente a presença e ou a persistência da infecção por HPV impedindo a progressão da NIC e consequentemente do câncer cervical. Rosa et al., (2009), concorda que as vitaminas A, entre elas os carotenoides, e vitaminas E possuem substâncias preventivas para o câncer cervical, entretanto aponta que são necessárias mais pesquisas na área, de preferência estudos prospectivos e com períodos de seguimentos maiores, para analisar a relação de nutrientes antioxidantes na persistência do HPV.

Em Pedregosa et al (2009) todas as 32 pacientes do estudo foram diagnosticadas com NIC, sendo elas de classe social baixa e apresentam aspectos relativos a esta classe social. 68% das entrevistadas apresentaram baixa escolaridade, 59,4% baixa renda familiar, inferior a 2 salários mínimos.

Segundo estudos realizados por Mendonça et al (2010) apontam que a possibilidade de mulheres com infecção cervical por HPV desenvolverem lesão intra-epitelial de alto grau ou carcinoma mostrou-se maior para as residentes na zona rural, com menos de três anos de escolaridade e com renda familiar inferior a dois salários mínimos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HPV é reconhecido por diversos autores como agente etiológico central do câncer cervical e tem sido encontrado na grande maioria das lesões neoplásicas, podendo manifestar-se ou ficar latente.

Variados trabalhos também têm discutido outros fatores predisponentes tais como idade, resposta imunológica, multiplicidade de parceiros sexuais, alta paridade, uso de contraceptivos orais, baixa ingestão de vitaminas, associados a infecção por HPV.

Também foi possível inferir que emerge como fator determinante para a ocorrência de neoplasia a condição socioeconômica e cultural das mulheres acometidas. Necessitando este campo de maior aprofundamento para o entendimento de como esse fator “entra” no copo como fator de risco.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, Valéria Nascimento da Gama, et al. “Frequência das neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana adquirida.” **Revista Paraense de Medicina** 20.2 (2006): 35-39

BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. 3. reimp. Lisboa: Edições, v. 70, 2011.

CAMPOS, Rachel Rezende et al. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 27, n. 5, p. 248-56, 2005.

CANDIDO, Jacqueline B. et al. Colo do Útero: alterações citológicas mais frequentes e fatores de risco predisponentes em uma população de São José do Rio Preto–SP. **Arq Ciênc Saúde**, v. 13, n. 1, p. 18-21, 2006.

CASARIN, Micheli Renata ; PICCOLI, Jaqueline da Costa Escobar. Educação em saúde para prevenção do câncer de colo do útero em mulheres do Município de Santo Angelo /RS. **Cien. Saúde Colet**; 16:3925-32; 2011

DA CUNHA SAMPAIO¹, Lúcia; DE ALMEIDA, Cristiane Fonseca. Vitaminas antioxidantes na prevenção do câncer do colo uterino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 3, p. 289-296, 2009.

DE ALMEIDA, Ana Paula Machado et al. Infecção por múltiplos tipos de Papilomavirus humano em mulheres jovens sexualmente ativas. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 48, n. 6, p. 573-579, 2015.

DUARTE, Henrique et al. Factores de riesgo de cáncer de cuello uterino en mujeres asistidas por un equipo de salud de la familia en Cuiabá, MT, Brasil. **Ciencia y enfermería**, v. 17, n. 1, p. 71-80, 2011.

ENTIAUSPE, Ludmila Gonçalves et al. Papilomavírus humano: prevalência e genótipos encontrados em mulheres HIV positivas e negativas, em um centro de referência no extremo Sul do Brasil. 2010. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 43(3):260-263, mai-jun, 2010.

FERRAZ, Laís de Campos; SANTOS, Ana Beatriz Rossetti; DISCACCIATI, Michelle Garcia. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **J. Health Sci. Inst.**, v. 30, n. 2, 2012.

GIRIANELLI, Vania Reis et al. Prevalência de HPV em mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família na Baixa Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. **Rer bras ginecol. obstet**, v. 32, n. 1, p. 39-46, 2010.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **Controle do Câncer de Colo do Útero**. Disponível: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/conceito_magnitude. Acesso em: 20 de fevereiro de 2016

LIMA, Carlos Anselmo; PALMEIRA, José Arnaldo Vasconcelos; CIPOLOTTI, Rosana. Fatores associados ao câncer do colo uterino em Propriá, Sergipe, Brasil Risk factors for cancer of the uterine cervix in Propriá, Sergipe, Brazil. **Cad. saúde pública**, v. 22, n. 10, p. 2151-2156, 2006.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Integrative literature review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MENDONÇA, Vilma Guimarães de et al. Infecção cervical por papilomavírus humano: genotipagem viral e fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo do útero. **Rev. bras. ginecol. obstet**, v. 32, n. 10, p. 476-485, 2010

MURTA, Eddie Fernando Candido et al. Frequência da infecção pelo papilomavírus humano em mulheres com ectopia cervical. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 8, 1999.

_____ et al. Infecção pelo papilomavírus humano em adolescentes: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos. **Rev Bras Gineco Obstet**, v. 23, n. 4, 2001

OLIVEIRA, Gisele Rodrigues de et al. 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. **Rev. bras. ginecol. obstet**, v. 35, n. 5, p. 226-232, 2013.

PEDREGOSA, Juliana F. et al. Perfil sócio-econômico-cultural e fatores de risco em pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical persistente. **Arq Ciênc Saúde jan-mar**; 17(1):42-742, 2010.

PINTO, Álvaro P.; TULIO, Siumara; CRUZ, Olívia R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. **Rer Assoc Med Bras**, v. 48, n. 1, p. 73-8, 2002.

PINTO, Denise da Silva; FUZII, Hellen Thais; QUARESMA, Juarez Antônio Simões. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. **Cad. saúde pública**, v. 27, n. 4, p. 769-778, 2011.

RAMA, Cristina Helena et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, n. 1, p. 123-130, 2008.

_____ et al. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do papanicolaou em adolescentes e mulheres jovens. **Rev.Assoc.Med.Brasileira**, São Paulo, vol.52 n.1, 2006

RODRIGUES, Douglas Antonio et al. Prevalência de atipias citológicas e infecção pelo papilomavírus humano de alto risco em mulheres indígenas Panará, povo indígena do Brasil Central. **Cadernos de Saúde Pública**, 2014.

ROMAN, Arlete Regina; FRIEDLANDER, Maria Romana. Revisão integrativa de pesquisa aplicada à enfermagem. **Cogitare Enfermagem**, v. 3, n. 2, 1998.

ROSA, Maria Inês da et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de saúde pública**. Rio de Janeiro. Vol. 25, n. 5 (maio 2009), p. 953-964, 2009.

SOUTO, Rafael; FALHARI, Júlio Pedro Borgo; CRUZ, A. D. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 2, p. 155-160, 2005.

UCHIMURA, Nelson Shozo et al. Influência do uso de anticoncepcionais hormonais orais sobre o número de células de Langerhans em mulheres com captura híbrida negativa para papilomavírus humano. **Rer Bras Ginecol Obstet**, v. 27, n. 12, p. 726-30, 2005.

_____ et al. Os efeitos do tabagismo na densidade das células de Langerhans do colo uterino. **Acta sci.**, Health sci, v. 26, n. 2, p. 369-373, 2004.

ANEXO

Quadro sinóptico: apresentação dos artigos incluídos na revisão

Título	Periódico	Objetivos	Resultados
Perfil sócio-econômico-cultural e fatores de risco em pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical persistente	Arq. Ciênc. Saúde	Fazer uma caracterização do perfil de saúde e da causalidade em pacientes atendidas na FAMERP/FUNFARME, com NIC persistente em relação as pacientes sem persistência dessa doença.	Verificou-se que NIC 2 e 3 estão associados a idade, sendo 46,9% das pacientes abaixo de 41 anos e 15,6% acima dessa mediana (p=0,02). As diferenças entre os dois grupos, relacionados à persistência de NIC são: maior número de casos de outras DST além do HPV (p=0.05), inclusive 26,6% das pacientes sendo HIV positivas; não usar preservativos na atividade sexual (p=0,05) e fumar cigarros (p=0,01).
Colo do útero: alterações citológicas mais frequentes e fatores de risco predisponentes em uma população de São José do Rio Preto – SP	Art. Ciênc. Saúde	Identificar os fatores de risco e a faixa etária mais acometida por alterações pré-malignas em mulheres.	As alterações foram encontradas em mulheres com média de idade de 42,1 anos (mediana 36 anos), sendo 33,34% de ASC-US, 4,76% de carcinoma, 61,9% de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau associado ao HPV.
Papilomavirus humano e neoplasia cervical	Cad. Saúde Pública	Colaborar para um melhor conhecimento do HPV na etiopatogenese do câncer cervical	Inúmeros co-fatores tem sido relacionado com o desenvolvimento do câncer cervical invasivo como paridade, uso de contraceptivos orais, tabagismo, imunossupressão, infecções com outras doenças sexualmente transmissíveis e deficiência nutricional.

<p>Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para câncer cervical.</p>	<p>Rev. Saúde Pública</p>	<p>Analisar a prevalência da infecção genital por papilomavirus humano (HPV) de alto risco por faixa etária e fatores associados.</p>	<p>A prevalência total da infecção na cérvix por HPV de alto risco foi de 17,8%, distribuídas nas faixas etárias: 27,1% (<25 anos), 21,3% (25-34 anos), 12,1% (35-44 anos) e de 13,9% (55-65 anos). Participantes com maior número de parceiros sexuais durante a vida apresentam 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.</p>
<p>Fatores associados ao câncer do colo uterino em Propriá, Sergipe, Brasil.</p>	<p>Cad. Saúde Pública.</p>	<p>Analisar os fatores associados ao câncer de colo uterino, e correlacioná-lo com os componentes do estilo de vida, especialmente os hábitos sexuais daquela população.</p>	<p>Não foi encontrada diferenças estatisticamente significante ($p=0,05$) para as variáveis: idade, estado civil, escolaridade, renda familiar, profissão, uso de contraceptivos orais, promiscuidade do parceiro e da própria mulher e idade da menarca e da menopausa. Sendo o grande número de gestações e não realização de exames preventivos de rotina os fatores que se associam a ocorrência de câncer uterino no presente estudo.</p>
<p>Prevalência de atipias citológicas e infecção pelo papilomavirus humano de alto risco em mulheres indígenas Panará, povo indígena do Brasil Central.</p>	<p>Cad. Saúde Pública</p>	<p>Analisar a prevalência das atipias citológicas e infecção pelo papilomavirus humano em mulheres indígenas</p>	<p>Os resultados mostraram que 10,7% das mulheres tinham atipias citológicas e que 28,6% estavam infectadas pelo HPV de alto risco oncogênico, principalmente entre as mais jovens (média =25,6 anos)</p>

<p>Prevalência da infecção genital pelo HPV em população urbana e rural do Amazônia Oriental Brasileiro</p>	<p>Cad. Saúde Pública</p>	<p>Investigar os diferentes fatores no desenvolvimento do câncer cervical tais como fatores sociodemográficos, comportamentais e clínicos peculiares de população urbana e rural.</p>	<p>A prevalência geral de HPV foi de 14,6%. Entre as populações não houve diferença significativa, 15% urbana e 14,2% rural. A situação conjugal de mulheres residentes na zona rural, na faixa etária 13 a 25 anos teve uma maior prevalência de infecção pelo HPV entre as solteiras, separadas ou viúvas.</p>
<p>Papilomavirus humano: prevalência e genótipos encontrados em mulheres HIV positivas e negativas, em um centro de referência no extremo Sul do Brasil.</p>	<p>Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical.</p>	<p>Detectar a prevalência do papilomavirus humano e verificar a prevalência e distribuição dos genótipos HPV-6,11,16 e 18 em mulheres HIV1 positivas e negativas.</p>	<p>Uma prevalência maior de infecção viral por genótipos oncogênicos foi observado no grupo HIV positivo (65,2) quando comparadas ao grupo HIV negativo (28,6%), sendo HPV-16 o mais frequente nos dois grupos, seguido pelo HPV-18.</p>
<p>Os efeitos do tabagismo na densidade das células de Langerhans do colo uterino.</p>	<p>Acta Scientiarum Health Sciences.</p>	<p>Estudar a influência do fumo nas alterações das CLs em mulheres com captura híbrida negativa.</p>	<p>As médias das densidade das CLs no epitélio foram 232,41 células/mm² para fumantes e 221,08 células/mm² para não fumantes, sendo estes valores não significantivos.</p>
<p>Influência do uso de anticoncepcionais hormonais orais sobre o número de células de Langerhans em mulheres com captura híbrida negativa para papilomavirus humano.</p>	<p>Rev. Bras. Ginecol. Obstet.</p>	<p>Estudar a influência do uso de anticoncepcionais (AO) sobre o número de células de Langerhans em mulheres sem infecção cervical por papilomavirus humano (HPV).</p>	<p>A média do número de células de Langerhans em mulheres usuárias de AO foi de 320,7 células/mm², não sendo essa diferença significante. Na camada intermediária do epitélio cervical observou-se tendência ao aumento no número dessas células entre as usuárias de AO.</p>

Fatores Bio-comportamentais e as alterações no número de células de Langerhans.	RBGO	Estudar a relação de fatores biocomportamentais (idade, menarca, número de gestações e precocidade sexual) com alterações das células de Langerhans em mulheres com captura híbrida negativa para HPV.	O número de células de Langerhans em mulheres com menarca após os 13 anos apresentou diferença significativa (173,34 cels/mm ²) comparada ao grupo com menarca antes de 12 anos (271,41cels/mm ²). A precocidade sexual associou-se ao baixo número de células de Langerhans com 127,15 cels/mm ² e 250,14 cels/mm ² respectivamente, para início da atividade até os 17 anos e após 17 anos (p=0,03)..
Vitaminas Antioxidantes na prevenção do câncer do colo do útero.	Revista Brasileira de Cancerologia	Analisar a associação das vitaminas antioxidantes com a prevenção do câncer do colo uterino, identificando suas ações na prevenção das lesões displásicas.	A vitamina A, através dos carotenoides, tem capacidade de inibir a formação dos radicais livres, sendo também potentes moduladores da diferenciação celular, o que confere proteção para inibir o desenvolvimento do HPV. As vitaminas C e E podem evitar a formação de carcinógenos, além de aumentar a imunidade.
Frequência das neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana adquirida.	Revista Paraense de Medicina.	Analisar a frequência das neoplasias intra-epiteliais em mulheres portadoras do vírus HIV.	Demonstrou-se que a frequências das neoplasias intra-epiteliais cervicais foi semelhante nos dois grupos estudados (33,3% x 27,7%). Observou-se, ainda, que a maioria das pacientes soropositivas apresentava contagem de CD4 acima de 200 células/mm ³ e eram aderente ao esquema anti retroviral.
Infecção pelo Papilomavirus humano em adolescentes: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos.	RBGO	Avaliar a influência da gravidez, do habito de fumar, do método anticoncepcional e quais achados citológicos mais frequentes em adolescentes com infecção pelo HPV.	A infecção pelo HPV mais frequente nas adolescentes que fazem uso de anticoncepcionais orais (16,9% versus 13,8% p<0,01) e que apresentam o achado citológico de cluecells (22,4% versus 14,7% p<0,001). Os casais usuários de codom tiveram menor frequência de infecção pelo HPV (0% versus 2,1% p<0,01). A diferença do número de gestantes (41,1% versus 44,1%) e de fumantes (21,8% versus 16,5%) não foi estatisticamente significativa.

Frequência da infecção pelo Papilomavirus Humano em mulheres com Ectopia cervical.	RBGO	Analisar um grupo de mulheres com infecção pelo HPV a incidência de ectopia cervical.	Dos 471 casos estudados, 182 (38,6%) apresentavam ectopia. Das 182 pacientes com ectopia, 157 (86,3%) tinham idade igual ou inferior a 30 anos, ao passo que 47,8% das pacientes sem ectopia pertenciam a esse grupo etário ($p<0.001$). Quanto ao início da atividade sexual, não houve diferença significativa entre os grupos: das pacientes com ectopia, 77,4% tinham 18 anos ou menos, em comparação com 71,3% no grupo sem ectopia. Dos casos com ectopia, 45,7% estavam em uso de ACO, enquanto apenas 24,3% das pacientes sem ectopia utilizavam esse método ($p=0.001$).
A influência da idade materna do período gestacional e do número de gestações na infecção pelo Papilomavirus Humano.	RBGO	Verificar os possíveis efeitos da idade, período gestacional e do número de gestações sobre o diagnóstico citológico pelo HPV.	As alterações citológicas causadas pela infecção pelo HPV são mais frequentes nas mulheres grávidas com idade abaixo de 20 anos. Observou-se que o número de gravidez não influenciou a incidência de diagnóstico citológico do HPV.
Fatores de risco para câncer cervical em mulheres assistidas por uma equipe de saúde da família em Cuiabá.	Ciência y Enfermaria	Identificar fatores de risco para câncer cervical entre mulheres com resultados alterados de exames de papanicolaou, residentes em uma das áreas de abrangência da Estratégia Saúde da Família no município de Cuiabá, MT, onde o Projeto PETSÁUDE/Saúde da Família está implantado.	Evidenciam que 16 (73%) das mulheres iniciaram atividade sexual dos 10 aos 15 anos de idade, 18 (82%) não usam preservativos frequentemente, 22 (100%) já tiveram mis de uma relação sexual sem preservativo e 7 (45%) tinham de 15 a 17 anos de idade na primeira gravidez.

Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de unidade Básica de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil.	Rer. Bras. Ginecol. Obstet.	Determinar a prevalência e os genótipos do HPV e identificar os fatores associados a infecção em mulheres gestantes e não gestantes, HIV1 positivas e negativas.	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 para infecção foram: pacientes com), início precoce das relações sexuais, ausência do exame citopatológico, diagnóstico de citopatológico alterado e contagem < 349 células/mm ³ . No entanto, multiparidade constitui-se como fator de proteção para infecção
Co-fatores do HPV na oncogênese cervical,	Rer. Assoc. Med. Bras.	Explorar os possíveis co-fatores do HPV na gênese do carcinoma escamoso do colo uterino.	Colocou em foco os fatores não virais na patogênese do carcinoma escamoso cervical. Verificou-se que estes fatores interagem em menor ou maior intensidade com as oncoproteínas e outros elementos do HPV, porém todos parecem relacionar-se com o vírus de forma a potencializar sua ação na célula hospedeira e facilitar o desenvolvimento dos processos de imortalização e carcinogênese.
Infecção por múltiplos tipos de papilomavirus humano em mulheres jovens sexualmente ativas.	Medicina	Estimar a frequência e a distribuição dos tipos de papilomavirus humano (HPV) em mulheres jovens sexualmente ativas.	DNA-HPV foi detectado em 23% das amostras, 92% foram genótipos de alto risco oncogênico sendo prevalente o, HPV-45, seguido do HPV-16 e 32 e com maior frequência entre mulheres com idade <25 anos.
Prevalência do HPV em mulheres assistidas pela estratégia saúde da família na Baixada Fluminense do Estado do Rio de Janeiro.	Rev. Bras. Ginecol. Obstet.	Estimar a prevalência de HPV e avaliar os fatores associados em mulheres residentes na Baixada Fluminense do Estado do Rio de Janeiro.	A prevalência foi de 12,8% para tipos de alto risco oncogênico e 50% para baixo risco. Redução na prevalência de HPV para tipos de alto risco oncogênico com o avanço da idade e um recrudescimento no grupo etário de 55 a 59 anos.

<p>Infecção cervical por papilomavirus humano: genotipagem viral e fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e câncer do colo do útero.</p>	<p>Rer. Bras. Ginecol. Obstet.</p>	<p>Analisar, em mulheres com HPV em colo do útero, as características da infecção viral e os fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e carcinoma cervical.</p>	<p>Em 76,6% das 248 mulheres participantes do estudo, o genótipo viral da infecção cervical foi identificado. Predominaram genótipos de alto risco oncogênico (83,4% nos casos e 67,1% nos controles), principalmente o HPV 16 e 31. Foram identificados como fatores de risco (a) distais: residir em zona rural, menos de três anos de estudo e renda familiar inferior a dois salários mínimos; (b) intermediário: número de gestação igual ou superior a quatro; (c) proximal: ausência de citologia anterior.</p>
---	------------------------------------	--	--