

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

WANDER RODRIGO DANTAS DE OLIVEIRA

**FATORES DE RISCO PARA REINCIDENCIA INFECCIOSA  
APÓS TRATAMENTO DO HPV: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ - RN

2021

WANDER RODRIGO DANTAS DE OLIVEIRA

**FATORES DE RISCO PARA REINCIDENCIA INFECCIOSA  
APÓS TRATAMENTO DO HPV: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Projeto de pesquisa apresentado à Faculdade Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN – como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

**Orientador (a):** Prof. Dr. André Vale Menezes

MOSSORÓ - RN

2021

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.  
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

O48f Oliveira, Wander Rodrigo Dantas de.  
Fatores de risco para reincidência infecciosa após  
tratamento do HPV: uma revisão integrativa / Wander Rodrigo  
Dantas de Oliveira. – Mossoró, 2021.  
27 f.

Orientador: Prof. Dr. André Vale Menezes.  
Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de  
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Fatores. 2. Risco. 3. HPV. I. Menezes, André Vale. II.  
Título.

CDU 616.97

WANDER RODRIGO DANTAS DE OLIVEIRA

**FATORES DE RISCO PARA REINCIDENCIA INFECCIOSA  
APÓS TRATAMENTO DO HPV: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Projeto de pesquisa apresentado à Faculdade Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN – como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Aprovado em 01/12/2021.

**Banca Examinadora**



Prof. Dr. André Menezes do Vale (FACENE/RN)  
Orientador



Prof.<sup>a</sup> Me. Joelma Gomes da Silva (FACENE/RN)  
Membro



Prof.<sup>a</sup> Dr. Francisco Vicente de Andrade Neto (FACENE/RN)  
Membro

MOSSORÓ – RN  
2021

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>11</b>
2.1	CÂNCER DE COLO DO ÚTERO .....	11
2.2	CITOLOGIA CERVICAL.....	12
2.3	HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV) .....	15
2.4	RECIDIVA DO HPV .....	16
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....</b>	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>

## LISTA DE SIGLAS

ASCCP	Sociedade americana de colposcopia e patologia cervical
CC	Câncer cervical
HC2	Teste de captura híbrida 2
HPV	Papiloma vírus humano
HR-HPV	Papiloma vírus humano de alto risco
IARC	Agência internacional de pesquisa em câncer
ICC	Câncer cervical invasivo
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JEC	Junção escamo colunar
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
Ppa	Teste de Papanicolaou

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

Figura 1 - MATERIAL PARA COLHEITA DE AMOSTRAS .....	14
Figura 2 - CONFECÇÃO DA LÂMINA .....	14
Figura 3 - HISTÓRIA NATURAL DO HPV .....	17
Figura 4 - Diagrama de fluxo mostrando a triagem e seleção de artigos .....	20

### QUADROS

Quadro 1 - Amostragem dos Fatores de risco, idade e tipo de HPV e persistência. ....	23
--	----

## RESUMO

A recidiva infecciosa pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) após tratamento acontece por falha no tratamento, outros fatores estão associados como a idade, o tabagismo, parto, uso de contracepção oral, dieta rica em carboidratos, o aumento no número de parceiros, o histórico de infecções sexualmente transmitidas, a precocidade na primeira relação sexual e as relações sexuais desprotegidas. A utilização de novos métodos diagnósticos é essencial para o sucesso na detecção precoce para tratamento profilático. Deste modo, este trabalho teve como objetivo avaliar quais fatores são importantes em uma infecção recorrente por HPV. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa de literatura com busca eletrônica nas bases de dados PUBMED, BVS, NCBI e SCIELO, escritos em português e inglês, com disponibilidade de texto completo em suporte eletrônico, publicado em periódicos nacionais e internacionais. Desejou-se com esse trabalho agregar, de maneira satisfatória, conhecimento para o delineamento na identificação de agentes influenciadores para uma nova infecção após tratamento de uma infecção primária e a divulgação de novos métodos diagnósticos que sejam eficazes na detecção destes fatores, despertando o interesse dos profissionais da área e contribuir para a descoberta de novos protocolos cada vez mais eficazes.

**PALAVRAS – CHAVE:** Câncer cervical, HPV, Recidiva, Citologia.



## **ABSTRACT**

Infectious relapse by Human Papilloma Virus (HPV) after treatment occurs due to treatment failure, other factors are associated such as age, smoking, childbirth, use of oral contraception, carbohydrate-rich diet, increased number of partners, history of sexually transmitted infections, precocity in the first sexual intercourse and unprotected sexual intercourse. The use of new diagnostic methods is essential for successful early detection for prophylactic treatment. Thus, this work aims to assess which factors are important in recurrent HPV infection. For this, an integrative literature review will be carried out with electronic search in the PUBMED, BVS, NCBI and SCIELO databases, written in Portuguese and English, with full text availability in electronic support, published in national and international journals. The aim of this work is to satisfactorily add knowledge for the design of the identification of influencing agents for a new infection after treatment of a primary infection and the dissemination of new diagnostic methods that are effective in detecting these factors, arousing the interest of professionals in the field and contribute to the discovery of new increasingly effective protocols.

**KEY WORDS:** Cervical cancer, HPV, Relapse, Cytology.

## 1 INTRODUÇÃO

O HPV (Human Papiloma Virus - HPV) é um agente etiológico viral responsável por causar tumores benignos e malignos na pele e nas mucosas. Existem diversos tipos de HPV, sendo certos tipos considerados de alto risco para o desenvolvimento de câncer. Desde a Grécia antiga, as lesões causadas pelo HPV são relatadas, mas apenas em 1933 o Papilomavirus foi isolado e identificado como possível agente etiológico causador de verrugas no tecido epitelial. O câncer cervical (CC) é uma das principais causas de morte entre as mulheres em todo o mundo, com aproximadamente 530.000 novos casos e 275.000 mortes anualmente. (SANTOS, 2019)

No Brasil a Neoplasia Intra-epitelial Cervical (NIC) é a quarta maior neoplasia responsável pela mortalidade por câncer de mulheres brasileiras com 7,4% da totalidade de casos de câncer diagnosticados. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2019 a taxa de mortalidade da doença no Brasil fora de 5,33/100.000 habitantes. Políticas públicas são desenvolvidas com a finalidade de prevenir o câncer do colo do útero, assegurando um prognóstico positivo quando é detectado precocemente.

No entanto, apresentam índices intermediários quando comparado a países em desenvolvimento e elevados em relação a países desenvolvidos com programas de detecção precoce, isto se deve ao baixo índice de procura na realização do exame Papanicolau por mulheres de baixa renda (SCHLEMMER; CASTILHOS; LIMA, 2016). Por agregar um valor econômico altíssimo, os programas de rastreamento e vacinação contra o HPV põem em discussão o acesso de mulheres residentes em países em desenvolvimento a estes métodos preventivos, deixando-as desprotegidas contra essa doença, outros fatores também contribuem exponencialmente para infecção por HPV, tais como o tratamento por ablação incompleta e o início da atividade sexual precocemente antes dos 15 anos de idade. (ELFSTRÖM *et al*, 2016).

O principal fator de risco associado ao desenvolvimento de Câncer Cervical inclui a infecção pelo papilomavirus humano de alto risco (HPV), esta infecção persistente com HPV parece ser o principal impulsionador do desenvolvimento de CC, dos quais 70% são causados por HPV-16 e tipo HPV-18 (SHRESTHA *et al*, 2018).

De acordo com Lin *et al* (2019), apesar de existirem mais de 200 tipos de HPV, somente 13 destes foram relevantemente relacionados a carcinogênese cervical uterina pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC). O HPV é catalogado em gênero de acordo com a sequência de nucleotídeos do gene que codifica a proteína L1, sabendo disto a maioria

dos tipos de HPV oncogênicos estão no gênero alfa 7 (HPV18, 39, 45 e 59) ou gênero alfa 9 (HPV16, 31, 33, 35, 52 e 58). Os outros tipos de HPV com potencial cancerígeno são os pertencentes ao gênero alfa 5 (HPV51) e alfa 6 (HPV56 e 66). O HPV6 e 11 são de baixo risco e HPV16 e 18 são de alto risco (LIN *et al*, 2019)

Reconhecidamente, a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) é o principal fator precursor do câncer cervical, no entanto, outros fatores estão associados como a idade, o tabagismo, parto, uso de contracepção oral, dieta rica em carboidratos, o aumento no número de parceiros, o histórico de infecções sexualmente transmitidas, a precocidade na primeira relação sexual e as relações sexuais desprotegidas. (OLUSOLA *et al.*, 2019).

O rastreamento do câncer cervical tem sido tradicionalmente baseado na citologia cervical, introduzida por George Papanicolau em 1940, que consiste na coleta de material do colo do útero, confecção do esfregaço citológico, fixação, coloração e preparo da lâmina, após este processo é feita a leitura da lâmina pelo citologista; trata-se de um teste de triagem onde baseia-se na avaliação morfológica de células cervicais esfoliadas, mas para cada 1000 mulheres rastreadas, haverá 980 mulheres que não terão alterações pré-cancerosas, pois possui boa sensibilidade. O teste de captura híbrida 2 (HC2) identificará corretamente 881 mulheres enquanto o teste de Papanicolau (Ppa) identificará corretamente 885 mulheres (KOLIOPOULOS *et al.* 2017).

A prevenção contra o câncer cervical relacionado ao HPV depende de vacinas e exames periódicos do colo do útero, é importante frisar que todas as vacinas disponíveis são para tratamento de caráter profilático, sem finalidade terapêutica. Alguns países contam com um programa público de vacinação contra o HPV, como por exemplo o Brasil, que abrange o público feminino com faixa etária entre 9 e 14 anos de idade e público masculino com faixa etária entre 11 e 14 anos de idade (TERTULIANO; LOURO; ANSCHAU, 2018).

O mecanismo de patogenicidade resulta de capacidade do vírus penetrar na pele e/ou mucosas e desenvolver verrugas e outras lesões externas nos órgãos genitais, cavidade anal ou aparelho bucal; quando de alto grau podem desenvolver câncer de colo do útero, vagina, ânus, vulva, pênis e em casos de sexo oral aumentam o risco de tumores na orofaringe e boca. Na maioria das vezes não tem fator de virulência importante, ficando a cargo do sistema imunológico combatê-lo. Entretanto, em alguns casos, ocorrem alterações celulares que podem evoluir para o câncer. Essas alterações podem ser detectadas pela realização do exame preventivo o qual possibilita rastreio e prognóstico (PRIMO; PRIMO, 2019).

Apesar do Câncer de Colo de útero ser uma neoplasia com alto índice de mortalidade e décadas de pesquisas tenham sido realizadas, ainda existe escassez no que diz respeito a estudos sobre sua recidiva após o tratamento do HPV (OLUSOLA et al., 2019).

Assim, em meio à necessidade da produção de novas literaturas sobre a recidiva do câncer de colo de útero após o seu tratamento do HPV e da grande importância do tema para a sociedade científica, justifica-se a realização de trabalhos como este pela necessidade de um estudo mais aprofundado sobre o conhecimento do HR-HPV, principal percussor da recidiva do câncer cervical e dos padrões citológicos a fim de prever um tratamento precoce à reinfecção.

Desta forma, este trabalho teve como objetivo principal realizar uma revisão integrativa acerca dos fatores de risco relacionados a recidiva do Câncer Cervical após o tratamento do HPV, a fim de analisar os principais tipos de vírus que causam altas taxas de recorrência desta neoplasia, bem como, a existência de um padrão citológico após seu tratamento, sua comprovação científica e taxas de sucesso.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

O câncer do colo de útero é uma alteração celular que tem origem no colo do útero, que ocorre nas células do epitélio de revestimento da ectocérvix ou nas células epiteliais que revestem as glândulas da endocérvix. É uma neoplasia de progressão lenta, com lesões precursoras que podem ser detectáveis no seu estágio inicial com o exame Papanicolau. O câncer de colo de útero ocorre em estágios e de forma progressiva, onde pode evoluir de uma displasia grave ao câncer invasivo se não for tratado na sua forma inicial (FERREIRA, 2020).

Hoje, o câncer uterino é o quarto maior tipo de câncer mais frequente em mulheres, com aproximadamente 570 mil novos casos por ano, e é responsável por 311 mil casos de óbitos por ano no Mundo. A última atualização de mortalidade no Brasil foi em 2019, onde ocorreram 6.596 mil óbitos resumindo uma taxa de mortalidade do câncer de 5.33/100 mil mulheres, as estimativas para os anos de 2020 e 2021 é que surjam aproximadamente 16.710 mil novos casos (INCA,2021)

O câncer de colo uterino é causado por uma infecção genital persistente de alguns tipos de vírus do papilomavirus humano (HPV). Existem vários tipos de vírus do HPV que são oncogênicos e são responsáveis de 60% e 15% dos casos de câncer uterino nas mulheres, destacam-se os vírus 16 e 18. A principal e mais frequente forma de infecção por esses vírus é sexualmente, onde a população sexualmente ativa terá contato com o agente em algum momento de sua vida. (CARVALHO; COSTA; FRANÇA, 2019).

Para que ocorra o desenvolvimento das lesões precursoras é necessário que a infecção seja persistente e alguns fatores de risco, como idade acima de 30 anos existam. Com isso, a melhor forma de combater o HPV e sua recidiva é por meio da prevenção, seja pelo uso de preservativos, com eficácia de redução de transmissão do HPV em 70%, pela vacinação, e por meio do diagnóstico precoce das lesões utilizando um rastreamento por exame citopatológico. Este exame é um importante contribuinte na redução das taxas de incidência e mortalidade desta doença (TALLON *et al*, 2016).

O principal fator prognóstico para o Câncer cervical está relacionado ao seu estágio, seguido do estado nodal, volume tumoral, a profundidade da invasão do estroma cervical e invasão do espaço linfovascular. A maioria dos tipos de câncer se encontram no estágio I – IV, no entanto, o câncer cervical pode ser encontrado no estágio 0 a IV. No estágio 0 (carcinoma

*in situ*), são encontradas células anormais no revestimento interno do colo do útero. O estágio I, é quando o câncer se limita somente ao colo do útero. No estágio II, o câncer se espalhou para além do colo do útero, mas não se espalhou para a parede pélvica ou para o terço inferior da vagina. No estágio III, nessa fase o câncer se espalhou para o terço inferior da vagina, pode ou não ter se espalhado para a parede pélvica, como também ter causado lesão renal. Por fim, no estágio IV o câncer se espalhou para a bexiga, reto e possivelmente para outras partes do corpo (JOHNSON *et al*, 2019).

Existem várias terapias para o tratamento do câncer cervical, a decisão de qual alternativa terapêutica iniciar depende de vários fatores relacionados ao câncer, como o seu estágio, se encontra em metástase para outras partes do corpo, o tamanho do tumor, a idade do paciente e sua saúde geral. As principais formas de tratamento incluem Cirurgias, Radiação e Quimioterapia sozinha ou em combinação, Imunoterapia, Ensaio Clínico de Preservação de Fertilidade. A Imunoterapia usa de medicamentos que estimulam o próprio sistema imunológico para reconhecer e atacar células cancerígenas. O ensaio Clínico de Preservação de Fertilidade é realizado em mulheres com câncer cervical de baixo risco, interessadas em preservar sua fertilidade. O objetivo principal deste ensaio é avaliar a segurança e viabilidade da cirurgia em estágios iniciais e calcular a taxa de recorrência do câncer cervical em mulheres tratadas com cirurgia conservadora após 2 anos (JOHNSON *et al*, 2019).

## 2.2 CITOLOGIA CERVICAL

Em 1843 o Sir Julius Vogel relatou pela primeira vez a aplicação da citologia como meio diagnóstico, identificando células malignas em líquido. Dois anos mais tarde, Henri Lebert registrou o aspecto morfológico de células aspiradas de tumores e em 1853 Donaldson escreveu sobre a aplicação prática do microscópio para o diagnóstico do câncer, descrevendo características citológicas de amostras obtidas da superfície de tumores. Mas apenas na segunda metade do século XX foi que a Citopatologia se firmou como ciência, graças ao trabalho do Dr. George Papanicolau (SANTOS; LIMA, 2016).

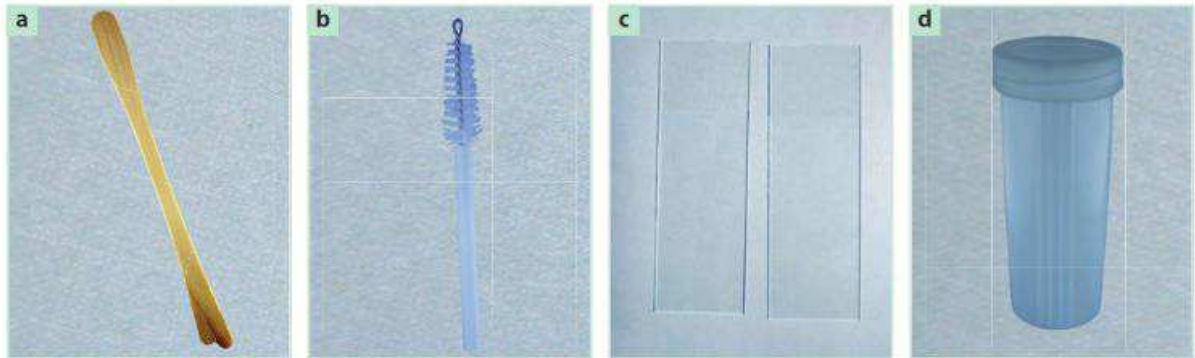
A citologia cervical é um exame realizado para detectar alterações nas células do colo de útero. Também conhecido como esfregaço cervicovaginal e colpocitologia oncócita cervical ou ainda Papanicolau, este último em homenagem ao patologista grego Georges Papanicolau. Este exame detecta lesões precocemente e permite diagnosticar a doença no início, antes que a

paciente apresente sintomas. O sucesso deste teste se deve ao seu baixo custo, simplicidade técnica e eficácia diagnóstica, devido essas características a Citopatologia é considerada método de eleição no rastreamento do câncer cervical (LIMA, 2016).

O exame citológico tem como objetivo identificar doenças que não apresentam suspeitas clínicas, confirmar doenças clinicamente suspeitas e acompanhamento da resposta ao tratamento de determinada doença. O teste de Papanicolau deve ser realizado a partir do início da atividade sexual, com periodicidade anual, e após dois exames com resultados negativos, a cada três anos. Podendo ser interrompido aos 64 anos de idade desde que a mulher tenha dois resultados citológicos negativos consecutivos nos últimos 5 anos. Porém, para paciente que apresentam lesões pré-cancerosas, o exame deve ser repetido a cada seis meses (CARVALHO; COSTA; FRANÇA, 2019).

O procedimento técnico e para a coleta prevê que a paciente deve obedecer a algumas orientações, tais como não estar menstruada, não realizar duchas vaginais e drogas intravaginais e se abster de atividade sexual nas 48h que antecedem o exame. Antes da colheita das amostras citológicas, a ficha de anamnese deve ser preenchida. A coleta necessita de lâminas de vidro identificadas com as iniciais ou número de registro da paciente, espéculo vaginal, gaze, espátula de Ayre e escovinha endocervical, tubos de plástico com álcool absoluto para armazenamento dos esfregaços realizando a fixação imediata (Figura 1). O espéculo vaginal é introduzido (sem lubrificante para não contaminar a amostra) para visualização do colo do útero, depois é utilizado a gaze para remover o excesso de muco, secreção ou sangue se presente na região e, com a espátula de Ayre apoiada no canal endocervical é executado uma descamação na junção escamocolunar (JEC) em um movimento rotacional de 360°; com cuidado, a escovinha é introduzida no óstio externo e realizado um movimento de rotação completo de vai e vem sem que haja traumatismo na mucosa (SANTOS; LIMA, 2016).

Figura 1 - MATERIAL PARA COLHEITA DE AMOSTRAS



**Figura 2 - Material para colheita de amostras.**

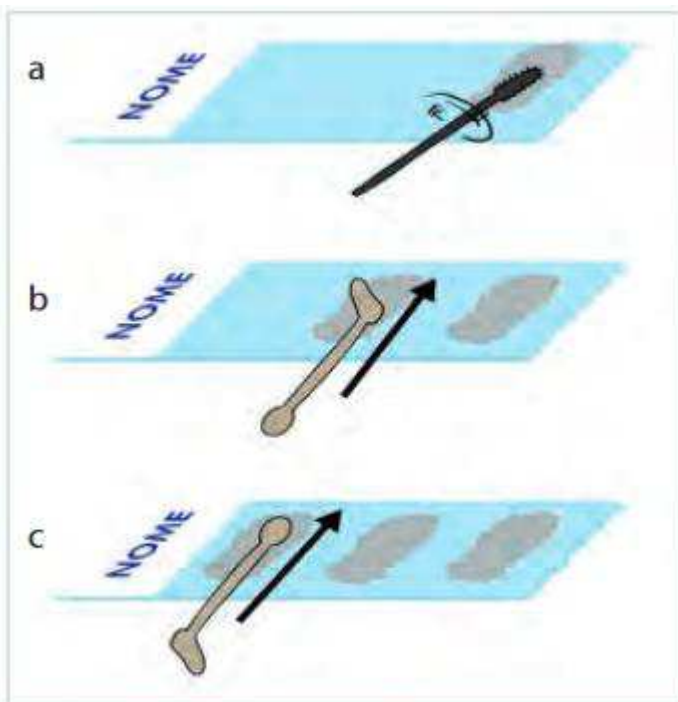
**a; b** - Espátula e “escovinha”, respectivamente, utilizadas na colheita das amostras citológicas do colo uterino.

**c** - Lâminas de vidro onde as amostras são espalhadas (esfregaços).

**d** - Recipiente de plástico contendo etanol a 95% para a fixação. Posteriormente o esfregaço é corado e encaminhado para o exame microscópico.

As amostras obtidas devem ser dispostas numa mesma lâmina de vidro com delicadeza para não esmagar e distorcer as células coletadas. Na porção mais contrária a identificação do paciente, na lâmina de vidro, a escovinha deve ser rotacionada de modo que toda sua superfície toque a lâmina de vidro sem que haja sobreposição, dessa forma haverá a distribuição da amostra da endocérvice, após essa etapa a espátula Ayre deve ser disposta sobre a lâmina e levemente empurrada para cima, desta maneira depositando o material obtido no raspado da ectocérvice (Figura 2) (GENOVESE *et al.* 2018).

Figura 2 - CONFECÇÃO DA LÂMINA





E por fim, a lâmina confeccionada deve ser depositada dentro de um tubo plástico com álcool a 95% por 15 minutos para ocorrer a fixação das amostras. A coloração consiste na aplicação de um corante nuclear (hematoxilina) e dois corantes citoplasmáticos (Orange G6 e Eosina) e Xilol. Enquanto a hematoxilina cora o núcleo das células em azul, as hemácias e as células queratinizadas em laranja-brilhante e a eosina cora em rosa o citoplasma das células superficiais, nucléolos (FERREIRA, 2020).

### 2.3 HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV)

O HPV é um dos vírus sexualmente transmissíveis mais comuns em todo o mundo, surgindo inicialmente logo após o início da vida sexual. Atualmente, mais de 290 milhões de mulheres têm infecção por HPV. Em mais de 65 países há uma vacina eficaz disponível a qual compõe programas de vacinação de rotina. Estima-se que em países de baixa e média renda, onde há a maioria dos casos de câncer do colo do útero, se 70% da cobertura vacinal fosse atingida, a vida de mais de 4 milhões de mulheres poderiam ser salvas na próxima década (GENOVESE *et al.* 2018).

Há mais de 200 genótipos diferentes de HPV conhecidos e relatados, eles são classificados em dois grupos, alto e baixo risco, onde baseia-se no risco potencial de desenvolver câncer. Em cerca de 99% de todas as neoplasias cervicais, um ou mais dos tipos de HPV classificados como de alto risco (tipos 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) são encontrados. Ademais, foi relatado que os tipos de alto risco possuem um papel significativo em outras doenças malignas, como por exemplo o câncer anal, orofaríngeo, vulvar e peniano. Para a prevenção e prognóstico da doença, leva-se em consideração a distribuição do genótipo, e o genoma de cada HPV, delineando o tratamento mais adequado para a doença (MORTAKI *et al.* 2020).

Durante a infecção causada por HPV, as alterações cervicais de baixo nível pode ser observadas clinicamente na triagem, mas os mecanismos existentes que permitem que o HPV evite as defesas do hospedeiro em pelo menos 80-90% das infecções genitais são eliminadas em aproximadamente 12-24 meses, indicando que o sistema imunológico é principalmente capaz de eliminar essas infecções, este é um fenômeno descrito como “eliminação viral” (PATTYN *et al.* 2019).

Estudos epidemiológicos prospectivos conduzidos na década de 1990 e 2000 concluíram que existe uma conexão temporal entre a exposição ao papilomavírus humano (HPV) de alto risco (HR) e o desenvolvimento posterior de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e câncer cervical. A partir disso, uma das principais incertezas na história natural da infecção do HPV em um indivíduo é se uma infecção por esse vírus, que se torna imperceptível ao decorrer de repetidos testes, foi realmente eliminado ou se o vírus persiste em níveis tão baixos que não são detectáveis ou se entrou em um estado latente (GRAVITT e WINER, 2017).

#### 2.4 RECIDIVA DO HPV

Atualmente, está bem estabelecida a relação entre a infecção por certos tipos de HPV e o câncer do colo do útero. Porém, os estudos para se chegar a esta conclusão começam na década de 70, quando já era conhecido o envolvimento do HPV em verrugas comuns e genitais (condiloma acuminado). A partir daí vários pesquisadores como Zur Hausen, em 1974, com pesquisas realizadas para encontrar o DNA do HPV, em biópsias de câncer do colo do útero e por Meiseils e Fortin (1976) e Puroola e Savia (1977), quando sugeriram que certas atipias em células do epitélio do colo do útero, até o momento, consideradas como lesões pré-malignas, apresentavam aspectos citológicos equivalentes as células das lesões verrucosas. Esse aspecto citológico atípico comum entre as lesões foi à presença de células conhecidas como “coilócitos”. Tais descobertas foram confirmadas por outros observadores, usando microscopia eletrônica (SITOE,2017).

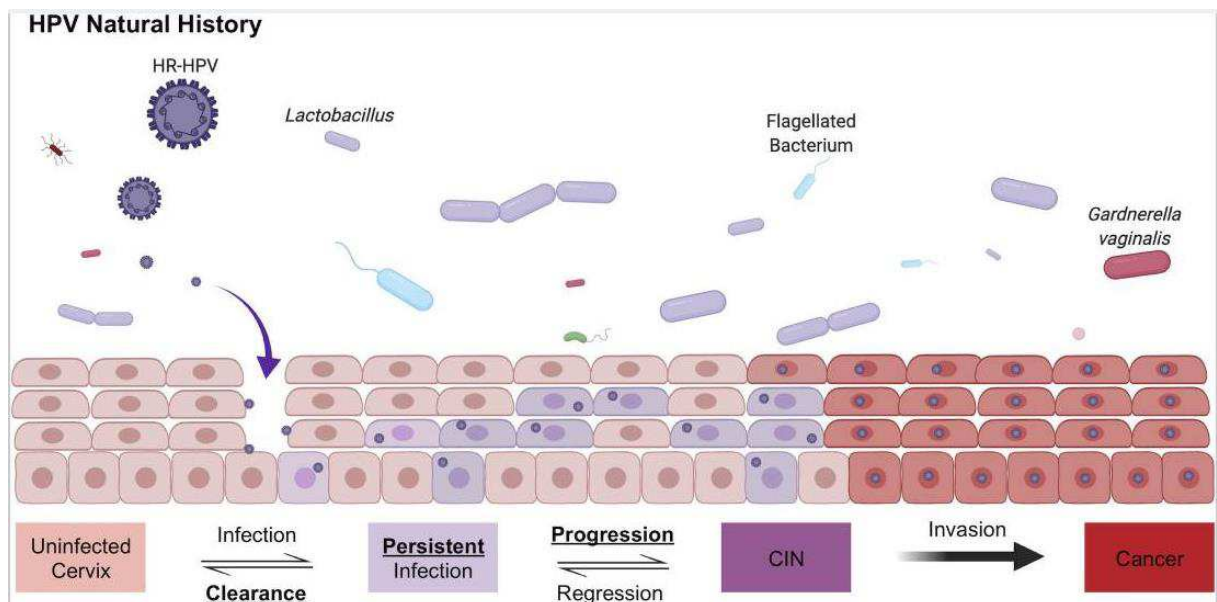
Sabe-se que uma infecção persistente com um tipo de HPV oncogênico é o principal fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma cervical. As infecções por HPV podem ser persistentes devido a uma variedade de mecanismos de evasão imune viral (PATTYN *et al*, 2019).

A infecção recidiva por papilomavírus humano de alto risco (HR-HPV) está majoritariamente associada à aquisição da NIC de alto grau 2/3, sendo definida como essencial para a progressão de pré-câncer cervical para câncer cervical invasivo (ICC). Mulheres diagnosticadas histologicamente com NIC 2-3 devem receber tratamento ablativo ou excisional para eliminar NIC e infecção por HPV associada, de acordo com recomendações da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP). No entanto, uma proporção dos casos de NIC 2-3 podem permanecer infectados com HR-HPV mesmo após o tratamento, resultantes de tratamento inadequado de lesões cervicais pré-cancerosas, remoção incompleta

de infecções por HPV resultando na persistência da infecção por HR-HPV, reinfeção com um novo tipo de HPV HR ou persistência de outro tipo de HPV não associado à lesão cervical primária (HOFFMAN *et al*, 2017).

Sobretudo a maioria das mulheres sexualmente ativas, em algum momento da sua vida, foi infectada pelo HPV e, em geral, o próprio sistema imunológico se encarregou de tratar. Todavia, um pequeno percentual destas mulheres desenvolve uma infecção persistente por HPV que as coloca em alto risco de pré-câncer cervical e câncer. A ilustração a seguir mostra esse paradigma canonicamente conhecido como história natural do HPV (USYK *et al*, 2020).

Figura 3 - HISTÓRIA NATURAL DO HPV



A infecção por HR-HPV inicialmente pode ocorrer entrando na camada basal, por uma simples abrasão epitelial. Quando associados a fatores de risco (por exemplo, o tabagismo) esta infecção pode progredir para pré-câncer. Ao passo que a lesão não regride, o HR-HPV é potencialmente capaz de se integrar ao genoma da célula hospedeira, se clonar e resultar em um câncer invasivo (USYK *et al*, 2020).

Com relação a infecção por HPV, esta tende a desaparecer gradualmente após o tratamento com NIC para as diferentes modalidades de tratamento, no entanto a persistência do HPV após o tratamento do câncer cervical pode ocorrer por vários fatores. Os principais fatores de persistência do HPV estão relacionados ao grupo de alto risco e ao tipo de HPV; alto risco e

grupos de HPV gerais com a idade; pelo método de detecção; por definição de persistência; por tipo de tratamento; pelo tempo entre o tratamento e o primeiro teste de HPV.

No estudo de Hoffman *et al* (2017) as amostras de células esfoliadas epiteliais foi o principal tipo de amostra usado para a detecção dos tipos de HPV (82%) em relação as amostras de biopsia (13%). Neste estudo, o HR-HPV foi o tipo de HPV mais frequentemente medido e relatado (60%), os genótipos mais encontrados foram o HPV 16 (7%), HPV 18 (7%), HPV 16/18 (2%) e HPV 16/18/33 (2%).

O estudo de Sabeena *et al* (2020) relatou que os casos relacionados à depuração do DNA do HPV após a radiação demonstraram melhor prognóstico e que a persistência viral pode implicar em falha significativa no tratamento. Foi comparado que a infecção viral de múltiplos genótipos tem um pior prognóstico e recorrências precoces em relação a um único genótipo. O genótipo HPV18 é um tipo de gene agressivo, é mais resistente a cirurgia e a quimiorradiação e após a radioterapia tem um risco 4 vezes maior de recorrência. O HPV16 e HPV18 foram associados a maior frequência de metástase a distância.

### 3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica que adota como procedimento a revisão de literatura integrativa, de caráter exploratório-descritivo com abordagem qualitativa, desenvolvida através de materiais já existentes em artigos. Para a realização desta revisão de literatura será feito um levantamento em bases de dados com publicações de cunho científico de atribuição pública (PUBMED, BVS, NCBI e SCIELO).

As amostras utilizadas foram de artigos da língua portuguesa e inglesa, tais como: Câncer cervical, HPV, Recidiva, Citologia. Como critério de inclusivos os artigos continham texto completo disponível, online, publicados entre os anos 2016 a 2021, sendo excluídos resumos, artigos incompletos, como também aos que não se enquadrem nos descritores pesquisados e duplicatas. Ainda sobre os critérios de inclusão, só serão aceitos artigos publicados entre os anos de 2016 e 2021, visando o enriquecimento da revisão com estudos atuais sobre o tema.

Para instrumento de coleta de dados foi elaborado um fluxograma e um quadro com o nome da descrição dos principais tipos de vírus oncogênicos presentes na recidiva, com a finalidade de extrair os dados dos artigos selecionados minimizando o risco de erro e garantindo a checagem das informações e registro.

A revisão de literatura fora executada em duas etapas: na primeira foi realizada uma revisão sobre os principais riscos associados a recidiva do câncer de colo de útero; e na segunda uma revisão incluindo estudos clínicos que avaliem a taxa de recorrência do HPV após o tratamento do câncer, como também artigos que descrevam um padrão citológico desta neoplasia.

A coleta de dados seguirá a seguinte premissa:

Leitura exploratória de todo o material selecionado (leitura rápida que objetiva verificar se a obra consultada é de interesse para o trabalho);

Leitura seletiva (leitura mais aprofundada das partes que realmente interessam);

Registro das informações extraídas das fontes em instrumento específico (autores, ano, método, resultados e conclusões).

Durante a análise e seleção, serão considerados as informações contidas nos textos, significância estatística, consistência e os dados apresentados pelos autores.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente a busca no banco de dados resultou em um total de 240 artigos encontrados. Todos foram publicados em inglês e português. Após as duplicatas serem removidas, e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, apenas 20 foram relevantes e analisados pelo revisor, sendo 12 da língua inglesa e 08 da língua portuguesa. Onze estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos no Quadro 1 para analisar os fatores de risco para recidiva infecciosa após tratamento do HPV, enquanto que os outros 16 fizeram parte da amostra para construção literária, sendo 6 deles usados na introdução e os 10 restantes para análise dos objetivos específicos da pesquisa. A figura a seguir descreve o diagrama de fluxo com a triagem e seleção dos artigos.

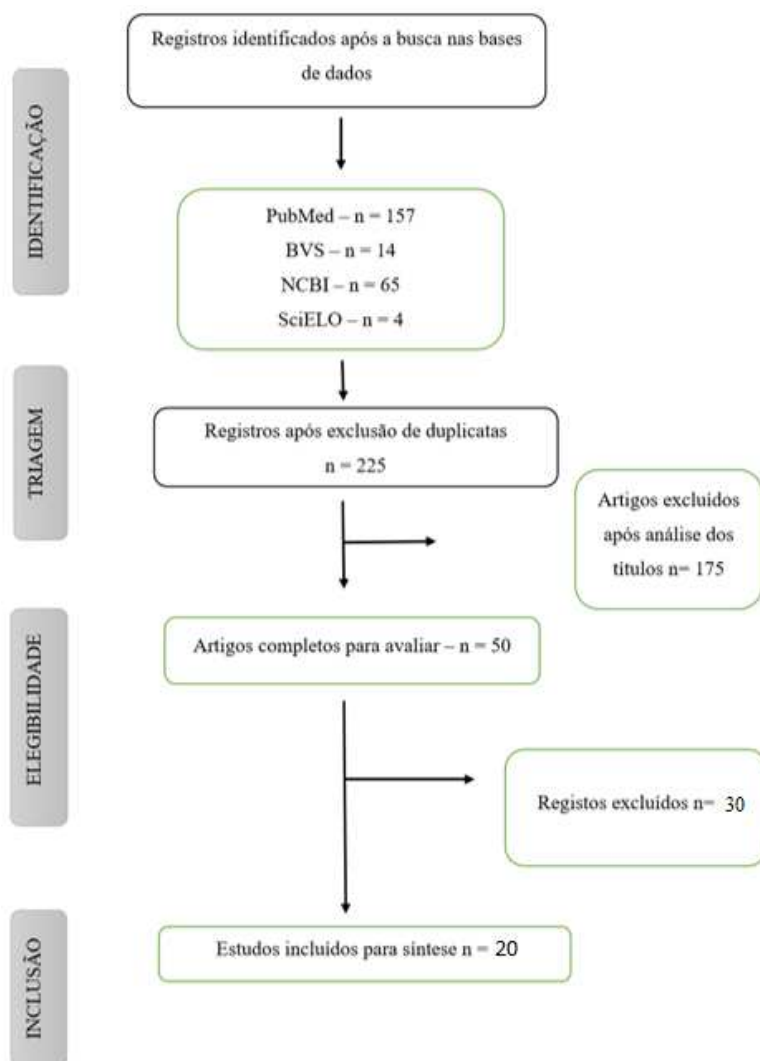


Figura 4 - Diagrama de fluxo mostrando a triagem e seleção de artigos

A presente revisão integrativa observou uma grande variação na taxa de detecção de HPV. Todavia, um teste de HPV de alto risco positivo é o preditor independente mais significativo de recidiva, (SABENNA *et al* 2020). A recidiva infecciosa do HPV pós-tratamento apresentou ligação com o tipo de tratamento, a faixa etária do paciente, agrupamento do tipo de HPV, método de detecção de HPV e intervalo mínimo entre os dois pontos de teste para definir a persistência do HPV, (HOFFMAN *et al* 2017).

O percentual médio de mulheres infectadas por HR-HPV persistente 6 meses após o tratamento foi de 24% para estudos na faixa etária de 30-34 anos e 28% para o grupo >35; estimou-se uma persistência de HR-HPV mediana para 02 anos após o tratamento de 10% para a média de idade 30–34 anos e 57% para >35 anos. Em contraste, para a definição geral de persistência do HPV, a porcentagem de mulheres com infecção persistente por HPV 6 meses após o tratamento foi de 32% para o grupo de 30–34 anos e 10% para o grupo de 35 anos ou mais. As estimativas de persistência geral média do HPV por 24 meses após o tratamento foram de 6% para o grupo de 30–34 anos e 2% para o grupo de 35 anos ou mais. Não há estudo individual que tenha examinado a infecção por HPV pós-tratamento estratificada por idade, (HOFFMAN *et al* 2017).

De acordo com Hoffman *et al* (2017) há uma limitação substancial para definir os padrões para persistência por infecção por HPV oriundas pós tratamento, visto que os testes para HPV foram realizados antes ou durante o tratamento. Notadamente as estimativas relacionadas a persistência do HPV apresentaram queda gradual com o acompanhamento de tempo mais prolongado, a persistência do HPV foi de: 27% em 3 meses, 21% em 6 meses, 15% em 12 meses e 10% em 24 meses pós-tratamento.

Quando utilizada a técnica HC2 para detectar o HPV, em comparação com PCR (estimativas médias para HC2 e PCR respectivamente são: 42% e 25% a 3 meses; 34% e 20% em 6 meses; 31% e 13% em 12 meses; e 25% e 6% em 24 meses), os resultados eram mais elevados. Poucos estudos usaram HC2. Alguns estudos utilizaram a técnica combinada (HC2 e PCR) para detecção, com estimativas de persistência média do HPV de 18% em 3 meses e 26% em 6 meses (BARRETO; CRUZ; VIEIRA, 2021).

As estimativas de HR-HPV específicas do tipo mediano (ou *seja*, persistência definida como teste positivo para o mesmo tipo de HR-HPV em dois pontos de tempo consecutivos) foram de 18% em 3 meses, 18% em 6 meses e 57% em 24 meses. Os resultados de HR-HPV não específicos do tipo mostraram estimativas de persistência de 20-50% ao longo de 10 meses de acompanhamento (estimativas médias: 31% em 3 meses, 27% em 6 meses, 31% em 12 meses

e 25% em 24 meses). Entre os estudos de HR-HPV específicos do tipo, mulheres de 35 anos ou mais mostraram algumas das estimativas de persistência mais altas entre todos os grupos (50–65%). Persistência geral de HPV específica do tipo HR (*ou seja.*, a persistência definida como teste positivo para o mesmo tipo de HPV em dois pontos de tempo consecutivos para qualquer combinação de tipos de HPV) variou de 0-50% até 15 meses de acompanhamento (estimativas médias: 18% em 3 meses, 20% em 6 meses, 12% em 12 meses e 4% em 24 meses). As estimativas gerais de HPV não específicas para o tipo foram de 26% em 3 meses, 57% em 6 meses e 37% em 12 meses (HOFFMAN *et al* 2017).



A tabela 1 mostra a distribuição dos artigos utilizados na seleção para análise dos fatores de risco para recidiva infecciosa após tratamento do HPV.

*Quadro 1 - Amostragem dos Fatores de risco, idade e tipo de HPV e persistência.*

<b>Fatores de Risco</b>	<b>Idade</b>	<b>Tipo de HPV</b>	<b>Tempo</b>	<b>Persistência</b>
Persistência de HPV pós-tratamento estratificada por Grupo de alto risco e tipo geral de HPV.	30	HPV Geral	3 meses após tratamento	27%
Persistência de HPV pós-tratamento estratificada por Alto risco e grupos de HPV gerais e idade.	33	HR-HPV16	6 meses após tratamento	21%
Persistência de HPV pós-tratamento estratificada por método de detecção.	34	HR-HPV18	12 meses após tratamento	15%
Persistência de HPV pós-tratamento estratificada por definição de persistência.	38	HR-HPV33	24 meses após tratamento	10%
Persistência de HPV pós-tratamento estratificada por tipo de tratamento.	42	HR-HPV6	-	-
Persistência de HPV pós-tratamento estratificada pelo tempo entre o tratamento e o primeiro teste de HPV.	28	HR-HPV11	-	-

Fonte: Elaboração própria (2021).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A infecção persistente do Papiloma Vírus Humano – HPV após o tratamento do câncer cervical está fortemente associada ao HR-HPV de alto risco, como também a outros fatores de risco relacionados a idade, estágio do câncer entre outros. A literatura embasada para esta revisão mostra que nos casos tratados em estágios iniciais e a realização do acompanhamento por um período de tempo prolongado, pode-se observar casos com reinfecção com média de 10% após um acompanhamento de 24 meses.

Apesar de existir uma variação na taxa de detecção do HPV nestes testes, ainda assim a prevalência do HR-HPV foi maior na maioria dos casos. Até o momento, não há literaturas que examinem as definições de persistência do HPV após o tratamento no câncer cervical.

Assim, a persistência e a duração do HPV no câncer de colo de útero devem ser mais bem compreendidas para assim implementar no futuro testes rápidos que rastreiem o câncer cervical, a fim destes resultados influenciar na diminuição dos índices de mortalidade por esta doença.

## 6 REFERÊNCIAS

BARRETO, A.V. S; CRUZ, R. N. F; VIEIRA, V. K.A. Método de identificação do HPV no colo uterino. Centro universitário de Várzea Grande, UNIVAG.

CARVALHO, M.F; COSTA, L.M.O; FRANÇA, R.F; A Relação entre HPV e Câncer de Colo de Útero: um panorama a partir da produção bibliográfica da área. **Revista Saúde em Foco**. São Paulo, v.13, n.1, p. 264-278. 2019.

ELFSTRÖM, K. *et al.* Cervical câncer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. **European Journal of Cancer**. Suécia. v.51, n. 8, 2016.

FERREIRA, T.C. **Mulheres com Câncer de Colo de Útero: Avaliação da qualidade de vida**.2020. Dissertação de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão para título de Mestre, Universidade Federal do Maranhão. São Luiz, 2020.

GRAVITT, P. E. e WINER, R. L. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. **Viruses**. Washington. v. 9, n. 267, p.1-10. 2017.

GENOVESE, G. *et al.* HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. **J Prev Med Hyg**. Itália. v.59, p.194-199.2018.

HOFFMAN, S. *et al.* Patterns of persistente HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. **International Journal of Cancer**. Carolina do Norte.v.141, n.1, p.8-23. 2017.

JHONSON, A. C. *et al.* Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. **Seminars in Oncology Nursing**. Houston, v.35, n.6, p.166-174.2019.

LIMA, S. N. S. **Tecnologia para promoção da realização do exame papanicolaou para prevenção do câncer de colo uterino na atenção primária**. Dissertação de Mestrado em Saúde da Mulher da Universidade Federal do Piauí para título de Mestre. Teresina, 2017.

LIN, C. *et al.* Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. **The Lancet**. Nova Iorque. Infectious diseases vol. 19, n 8, 2019.

MORTAKI, D. *et al.* Vaginal microbiota and human papilomavírus: a systematic review. **Journal of the Turkish-German Gynecological Association**. Grécia. v. 21. p. 193-200. 2020.

OLUSOLA, P. *et al.* Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. **Cells**. Carolina do Norte. 8, n.6 p.622, 2019.

PATTYN, J. *et al.* Infection and vaccine-induced hpv-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature. **Papilomavirus Research**. Bélgica, v.8 n. 1, p.1-19. 2019.

PLUMMER, M. C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., e Franceschi S. 2016. Carga global de cânceres atribuíveis a infecções em 2012: uma análise sintética. *Lancet Glob. Saúde*. 4 : e609 – e616.

SABEENA, S. *et al.* Human papillomavirus (HPV) DNA detection in uterine cervix cancer after radiation indicating recurrence: a systematic review and meta-analysis. **Journal of gynecologic Oncology**. India, v.2, n. 20, p.1-11. 2020.

SANTOS, J. R.S. **A prevalência de infecção pelo HPV e o perfil dos jovens infectados: Revisão**. Univesidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRS. 2019.

SANTOS, L. M; LIMA, A. K. B. Câncer do colo do útero: papel do enfermeiro na prevenção e detecção precoce dessa neoplasia na atenção básica. **Revista Temas em Saúde**. João Pessoa. v. 16. n.3. p. 463-475. 2016.

SITOE, F. B. **Fatores de risco para lesões cervicais e câncer cervical em mulher com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas**. 2017. Dissertação de Pós-Graduação em Saúde coletiva da Faculdade de Medicina para título de Mestre da Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2017.

TALLON, B. *et al.* Tendências da mortalidade por câncer de colo no Brasil em 5 anos (2012-2016). **Revista Saúde Debate**. Rio de Janeiro, v. 44, n. 125, p. 362-371. 2020.

USYK, M. *et al.* Cervicovaginal microbiome and natural history oh HPV in a longitudinal study. **PLOS Pathogens**. Nova Iorque. 16, n. 3, p. 1-20. 2020.