

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIAS E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

MARINA LOPES DE SOUZA

**PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) NA CAPTURA
HÍBRIDA EM MULHERES COM ATÍPIAS CITOPATOLÓGICAS CERVICAIS**

ARARANGUÁ

2022

MARINA LOPES DE SOUZA

**PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) NA CAPTURA
HÍBRIDA EM MULHERES COM ATÍPIAS CITOPATOLÓGICAS CERVICAIS**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em
Medicina do Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde
da Universidade Federal de Santa Catarina como
requisito para a conclusão do curso.

Orientadora: Profa. Iane Maria Teixeira Dagostin
Coorientadora: Profa. Pétala Rigon, Me.

ARARANGUÁ

2022

Souza, Marina Lopes de

Prevalência do Papilomavírus Humano (HPV) na captura híbrida em mulheres com atipias citopatológicas cervicais / Marina Lopes de Souza ; orientadora, Iane Maria Teixeira Dagostin, coorientadora, Pétala Rigon, 2022.

30 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Graduação em Medicina, Araranguá, 2022.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. HPV. 3. Atipias citopatológicas cervicais. 4. Câncer do colo do útero. I. Teixeira Dagostin, Iane Maria . II. Rigon, Pétala. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

Marina Lopes de Souza

**PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) NA CAPTURA
HÍBRIDA EM MULHERES COM ATÍPIAS CITOPATOLÓGICAS CERVICAIS**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Médico e aprovado em sua forma final pelo curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

Araranguá, 26 de julho de 2022.

Prof. Ana Carolina Lobor Cancelier
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente
IANE MARIA TEIXEIRA DAGOSTIN
Data: 03/08/2022 10:15:43-0300
CPF: 062.254.809-35
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Iane Maria Teixeira Dagostin
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente
GABRIEL HAHN MONTEIRO LUFCHITZ
Data: 01/08/2022 13:34:51-0300
CPF: 059.794.509-80
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Gabriel Hahn Monteiro Luchftiz
Membro titular
Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente
ARTHUR TAVARES CORREIA DIAS
Data: 02/08/2022 18:44:02-0300
CPF: 076.022.387-45
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Arthur Tavares Corrêa Dias
Membro titular
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é todo dedicado à minha família por todo o incentivo e o apoio para que cursar Medicina fosse possível.

AGRADECIMENTOS

A Deus por iluminar e guiar as minhas escolhas e por proporcionar perseverança para conquistar os meus sonhos.

Aos meus pais, Vilmar e Inêz, meus irmãos, Marcelo e Mauricio, e minha afilhada, Livia, pelo apoio e incentivo que serviram de alicerce para as minhas realizações.

Ao meu companheiro de vida, Fernando, por acreditar e encorajar o meu sonho pela Medicina e por sempre estar ao meu lado, apesar da distância.

A minha orientadora, Dr^a Iane Maria Teixeira Dagostin, pela confiança e por ter aceito este desafio, e também por suas contribuições em todo o processo.

A minha co-orientadora, Dr^a Péttala Rigon, por auxiliar neste processo e facilitar o contato com o laboratório de patologia.

Ao Dr Patrick Luiz Amboni Canela, sócio diretor do laboratório Patogene, pela confiança e por aprovar a pesquisa no laboratório, sendo fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

A Franciely Vanessa Costa por ter me inserido no campo da publicação científica desde o início da graduação, pois as experiências adquiridas em publicações prévias ajudaram a tornar esse processo de escrita mais produtivo.

Ao corpo docente da Universidade por todos os ensinamentos durante esta jornada e principalmente aos membros da banca examinadora, Gabriel Hahn Monteiro Luchfiz, Arthur Tavares Corrêa Dias e Paulo Henrique Teixeira Martins.

Aos meus amigos pelo companheirismo na graduação e vida social.

“Aliviar a dor é obra divina”.

(Hipócrates)

RESUMO

Introdução: O HPV pode ser classificado segundo o potencial oncogênico, sendo que os genótipos de baixo risco geralmente causam lesões verrucosas genitais e os de alto risco são responsáveis pela progressão ao câncer do colo do útero, a partir de lesões citológicas precursoras. **Objetivos:** Determinar a prevalência do HPV de alto e baixo risco oncogênico em mulheres com atipias citológicas cervicais. Além disso, relacionar e associar os resultados citopatológicos com os da captura híbrida. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal descritivo com dados clínicos do laboratório Patogene, na cidade de Araranguá, Santa Catarina, através do Sistema Pathos[®]. A população investigada é composta por mulheres, com idade igual ou maior a 18 anos, com exames citopatológicos cervicais e captura híbrida para o HPV no recorte temporal de 2017 a 2020. **Resultados:** A prevalência do HPV de baixo risco foi de 2 (7,1%) casos para ASC-US e 4 (14,3%) para LSIL. O HPV de alto risco esteve presente em 24 casos (19,5%) de ASC-US, 28 (22,8%) de LSIL e 10 (8,1%) de HSIL. A presença de HPV de alto e baixo risco concomitantemente foi detectado em 6 (23,1%) resultados de ASC-US, 5 (19,2%) de LSIL e 1 (3,8) de HSIL. Os testes estatísticos demonstraram associação na presença do HPV de alto risco com as atipias ASC-US, HSIL e LSIL. **Conclusão:** As mulheres infectadas com HPV de alto risco possuem maior risco de desenvolver atipias citopatológicas cervicais, principalmente ASC-US, HSIL e LSIL, quando comparadas com mulheres HPV negativo.

Palavras chaves: Alphapapillomavirus. Infecções por Papillomavirus. Teste de Papanicolau. Lesões Intraepiteliais Escamosas. Neoplasias do Colo do Útero.

ABSTRACT

Introduction: HPV can be classified second oncogenic potential, since low-risk genotypes generally cause genital warty lesions and high-risk ones are responsible for progression to uterine cervical cancer, from precursor cytological lesions. **Objectives:** To determine the prevalence of HPV with high and low oncogenic risk in women with cervical cytological atypia. And also, relate and associate the cytopathological results with the hybrid capture. **Methods:** This is a cross-sectional descriptive study with clinical data from the Pathogene laboratory, in the city of Araranguá, Santa Catarina, through the Pathos® System. The population surveyed is composite of women, aged 18 or older, with cervical cytopathological exams and hybrid capture for HPV with time cut from 2017 to 2020. **Results:** The prevalence of low-risk HPV was 2 (7, 1%) cases for ASC-US and 4 (14.3%) for LSIL. O High-risk HPV was present in 24 cases (19.5%) of ASC-US, 28 (22.8%) of LSIL and 10 (8.1%) of HSIL. The presence of high and low risk HPV concomitantly was detected in 6 (23.1%) results from ASC-US, 5 (19.2%) from LSIL and 1 (3.8) from HSIL. Statistical tests demonstrate association in the presence of high-risk HPV with ASC-US, HSIL and LSIL atypia. **Conclusion:** Women infected with high-risk HPV have a higher risk of developing cervical cytopathological atypia, mainly ASC-US, HSIL and LSIL, when compared to HPV negative women.

Keywords: Alphapapillomavirus. Papillomavirus Infections. Papanicolaou Test. Squamous Intraepithelial Lesions. Uterine Cervical Neoplasms.

RESUMEN

Introducción: HPV pueden clasificarse según su potencial oncogénico, siendo los genotipos de bajo riesgo los que suelen causar lesiones verrugosas genitales y los genotipos de alto riesgo son los responsables de la progresión a cáncer cervicouterino a partir de lesiones citológicas precursoras. **Objetivos:** Determinar la prevalencia de HPV de alto y bajo riesgo oncogénico en mujeres con atipia citológica cervical. Además, relacionar y asociar los resultados citopatológicos con los de captura de híbrida. **Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo transversal con datos clínicos del laboratorio Patogene, en la ciudad de Araranguá, Santa Catarina, a través del Sistema Pathos®. La población investigada está compuesta por mujeres, con edad igual o superior a 18 años, con exámenes citopatológicos y captura híbrida para HPV en el periodo de tiempo de 2017 a 2020. **Resultados:** La prevalencia de HPV de bajo riesgo fue de 2 (7,1%) casos para ASC-US y 4 (14,3%) para LSIL. El HPV de alto riesgo estuvo presente en 24 casos (19,5 %) de ASC-US, 28 (22,8 %) de LSIL y 10 (8,1 %) de HSIL. Se detectó la presencia de HPV concomitante de alto y bajo riesgo en 6 (23,1%) resultados de ASC-US, 5 (19,2%) de LSIL y 1 (3,8) de HSIL. Las pruebas estadísticas mostraron asociación en presencia de HPV de alto riesgo con atipia ASC-US, HSIL y LSIL. **Conclusión:** Las mujeres infectadas por HPV de alto riesgo tienen mayor riesgo de desarrollar atipia citopatológica cervical, principalmente ASC-US, HSIL y LSIL, en comparación con las mujeres HPV negativas.

Palabras clave: Alphapapillomavirus. Infecciones por Papillomavirus. Prueba de Papanicolaou. Lesiones Intraepiteliales Escamosas. Neoplasias del Cuello Uterino.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características epidemiológicas da população estudada	17
Tabela 2. Distribuição do HPV conforme a faixa etária.....	18
Tabela 3. Perfil citológico conforme a faixa etária	18
Tabela 4. Prevalência da infecção por HPV de acordo com os resultados citopatológicos cervicais.....	19
Tabela 5. Prevalência e associação da infecção por HPV de acordo com lesões citopatológicas cervicais.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS

AGC	Células glandulares atípicas de significado indeterminado
AIS	Adenocarcinoma in situ
ASC-H	Células escamosas atípicas de significado indeterminado não se podendo afastar lesão de alto grau
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas
CCU	Câncer do Colo do Útero
CEPSH-UFSC	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina
HPV	Papilomavírus Humano
HSIL	Lesão de Alto Grau
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
LSIL	Lesão de Baixo Grau
NIC 1	Neoplasia Intraepitelial de Grau 1
NIC 2	Neoplasia Intraepitelial de Grau 2
NIC 3	Neoplasia Intraepitelial de Grau 3
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
SPSS	IBM Statistical Package for the Social Science

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
MÉTODOS.....	15
RESULTADOS	17
DISCUSSÃO	21
CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS	26
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	29
ANEXO B - Normas do periódico	30

INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) pertence à família Papillomaviridae e possui mais de 200 genótipos, os quais podem ser classificados segundo ao potencial oncogênico, sendo denominados de alto risco e de baixo risco ^{1,2}. Os genótipos de baixo risco geralmente causam lesões verrucosas genitais e os genótipos de alto risco são responsáveis pela progressão ao câncer do colo do útero (CCU) ².

O CCU tem dois principais tipos histológicos: o carcinoma epidermoide (ou de células escamosas) e o adenocarcinoma. O carcinoma epidermoide representa de 80% a 85% dos casos e acomete o epitélio escamoso ³, tem como lesão precursora direta a Lesão de Alto Grau (HSIL), sendo que a Lesão de Baixo Grau (LSIL) é precursora indireta, sendo necessária a evolução para HSIL e posterior progressão ao carcinoma ⁴. O adenocarcinoma é menos comum e tem o pior prognóstico, atingindo o epitélio glandular e tendo como lesão precursora o adenocarcinoma in situ (AIS) ³.

Os testes preconizados para o rastreamento do CCU pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é a realização do teste de HPV associado a exames citopatológicos (convencionais ou em meio líquido) ⁵. No entanto, em muitos países, a exemplo do Brasil, preconiza-se somente a citologia convencional sem a necessidade de triagem do HPV, ficando disponível somente em atendimentos privados.

Diante do conhecimento que o HPV é uma causa necessária para o CCU houve avanços significativos na prevenção primária com a vacinação e secundária com a detecção precoce do HPV ⁶. Ainda assim, o câncer cervical é a quarta causa mais frequente de morte em mulheres em todo o mundo, com cerca de 604.127 novos casos e 341.831 mortes em 2020 ⁷.

À vista desse cenário, é importante o desenvolvimento de estudos sobre a prevalência e a triagem do HPV no rastreamento do CCU. Diante disso, o objetivo geral da pesquisa é determinar a prevalência e a associação do HPV de alto e baixo risco oncogênico em mulheres com atipias citológicas cervicais através do banco de dados de um laboratório de patologia privado no extremo sul catarinense.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo com dados clínicos secundários do laboratório de patologia diagnóstica Patogene, em Araranguá (Santa Catarina), através do Sistema Pathos®. Esse sistema é próprio do laboratório que permite a busca de dados conforme o tipo de exame, os resultados diagnósticos, a faixa etária e a data de realização do exame.

A população estudada é composta por mulheres, com idade igual ou maior a 18 anos, com exames citopatológicos cervicais e captura híbrida para o HPV. Diante disso, os critérios de inclusão adotados foram: o recorte temporal de 2017 a 2020 conforme a data de entrega do exame; as pacientes com idade igual ou maior a 18 anos e os exames de citopatológicos de amostra cervicovaginal e de captura híbrida, aceitando quaisquer descritores de laudo citopatológico cervical e resultados de captura híbrida. Como critérios de exclusão, não foram analisados os exames de captura híbrida sem correspondência cervical, os exames que não foram liberados (cancelados) e os exames repetidos, sendo analisado somente um exame por paciente. Dessa forma, considerando os critérios de inclusão e exclusão, os resultados de exames de 448 pacientes foram analisados no presente estudo.

As variáveis analisadas são a idade e a cidade de residência da paciente; o mês e o ano da entrega do exame; os resultados dos exames citopatológicos cervicais e os resultados da captura híbrida do HPV, aceitando intervalo de até 6 meses entre os dois exames.

Para a coleta de dados, foi utilizado o programa *Excel 2019 (Microsoft Corp., Estados Unidos)* para a digitação e elaboração do banco de dados através de tabelas.

Os dados coletados foram analisados com auxílio do software *IBM Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versão 21.0. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de medidas de tendência central (média aritmética) e dispersão (desvio padrão) e as variáveis qualitativas por meio de frequência absoluta e frequência relativa.

Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância $\alpha = 0,05$ e, portanto, confiança de 95%. A investigação da existência de associação entre o desfecho e as variáveis independentes foi realizada por meio da aplicação dos testes Qui-quadrado de Pearson, Razão de Verossimilhança e Exato de Fisher, seguidos de análise de resíduo

quando observada significância estatística. A medida da força de associação utilizada foi o *Odds Ratio* (OR), obtido por meio da regressão logística binária.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC), sob número de processo 2674221.6.0000.0121 (Anexo A).

RESULTADOS

Foram analisados os resultados dos exames de captura híbrida para o HPV e de citopatológico cervical de 448 pacientes. A faixa etária variou entre 18 e 67 anos, com média de 31,16 anos e desvio-padrão de 8,47. Do total, 230 (51,4%) pacientes tinham entre 25 e 34 anos, 101 (22,5%) entre 18 e 24 anos, 78 (17,4%) entre 35 e 44 anos e 39 (8,7%) entre 45 e 67 anos (Tabela 1).

Tabela 1. Características epidemiológicas da população estudada

	Média ± DP, n (%) n=448
Idade (anos)	31,16 ± 8,47
18 – 24	101 (22,5)
25 – 34	230 (51,4)
35 – 44	78 (17,4)
45 – 67	39 (8,7)
Cidade	
Criciúma	411 (91,7)
Araranguá	37 (8,3)
Resultado do exame citopatológico	
Normal	319 (71,2)
ASC-US	55 (12,3)
LSIL	49 (10,9)
HSIL	15 (3,3)
ASC-H	7 (1,6)
AGC	1 (0,2)
Outros	2 (0,4)
Resultado do exame HPV	
Negativo	271 (60,5)
Baixo risco positivo (grupo A)	28 (6,3)
Alto risco positivo (grupo B)	123 (27,5)
Alto e Baixo risco positivo	26 (5,8)

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

A prevalência geral do HPV foi de 39,5%, sendo 123 (27,5%) pacientes com HPV de alto risco (grupo B), 28 (6,3%) com HPV baixo risco (grupo A) e 26 (5,8%) exames positivos para alto e baixo risco oncogênico (Tabela 1). A faixa etária de 25 a 34 anos apresentou mais casos de HPV de alto risco, baixo risco e de alto e baixo risco, no entanto, não houve significância estatística (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição do HPV conforme a faixa etária

Faixa Etária (anos)	HPV Positivo, n(%)								
	Alto Risco			Baixo Risco			Alto e baixo risco		
	Presente n=123	Ausente n=325	Valor-p	Presente n=28	Ausente n=420	Valor-p	Presente n=26	Ausente n=422	Valor-p
18 – 24	33 (26,8)	68 (20,9)	0,123 [‡]	9 (32,1)	92 (21,9)	0,523 [†]	3 (11,5)	98 (23,2)	0,133 [†]
25 – 34	65 (52,8)	165 (50,8)		13 (46,5)	217 (51,7)		19 (73,1)	211 (50,0)	
35 – 44	20 (16,3)	58 (17,8)		3 (10,7)	75 (17,8)		3 (11,5)	75 (17,8)	
45 – 67	5 (4,1)	34 (10,5)		3 (10,7)	36 (8,6)		1 (3,9)	38 (9,0)	

[‡]Valor obtido após aplicação do teste Qui-Quadrado de Pearson. [†]Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança. Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

A prevalência geral de atipias citopatológicas é de 28,8%, sendo a atipia mais prevalente a ASC-US com 55 (12,3%) pacientes, seguidas por LSIL com 49 (10,9%) e HSIL com 15 (3,3%) casos (Tabela 1). As atipias ASC-US, HSIL e LSIL foram mais presentes na faixa etária de 25 a 34 anos, entretanto, não houve associação significativa entre a presença de resultados alterados de citopatológicos com a idade (Tabela 3).

Tabela 3. Perfil citológico conforme a faixa etária

Faixa Etária (anos)	Citopatológico, n(%)								
	ASC-US			HSIL			LSIL		
	Presente n=55	Ausente n=393	Valor-p	Presente n=15	Ausente n=433	Valor-p	Presente n=49	Ausente n=399	Valor-p
18 – 24	10 (18,2)	91 (23,2)	0,746 [†]	3 (20,0)	98 (22,6)	0,918 [†]	11 (22,4)	90 (22,6)	0,993 [†]
25 – 34	28 (50,9)	202 (51,4)		9 (60,0)	221 (51,0)		26 (53,1)	204 (51,1)	
35 – 44	12 (21,8)	66 (16,8)		2 (13,3)	76 (17,6)		8 (16,3)	70 (17,5)	
45 – 67	5 (9,1)	34 (8,7)		1 (6,7)	38 (8,8)		4 (8,2)	35 (8,8)	

[†]Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança. Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

A prevalência do HPV de baixo risco foi de 22 (78,6%) resultados normais de citopatológicos, 2 (7,1%) para ASC-US e 4 (14,3%) para LSIL. Já a prevalência do HPV de alto risco segundo os resultados citopatológicos foi de 56 (45,5%) no resultado normal, 24 (19,5%) para ASC-US, 28 (22,8%) para LSIL e 10 (8,1%) para HSIL. A presença de HPV de alto e baixo risco concomitantemente foi detectado em 14 (53,8%) no citopatológico normal, 6 (23,1%) no ASC-US, 5 (19,2%) no LSIL e 1 (3,8) no HSIL (Tabela 4).

O teste de razão de verossimilhança demonstrou valores estatisticamente significativos na relação da presença do HPV de alto risco com as atipias citopatológicas de ASC-US, HSIL e LSIL (Tabela 4).

Tabela 4. Prevalência da infecção por HPV de acordo com os resultados citopatológicos cervicais

Citopatológico	Exame HPV, n(%)				Valor-p [†]
	Negativo n=271	Baixo risco positivo n=28	Alto risco positivo n=123	Alto e baixo risco positivo n=26	
Normal	227 (83,8) ^b	22 (78,6)	56 (45,5)	14 (53,8)	<0,001
ASC-US	23 (8,5)	2 (7,1)	24 (19,5) ^b	6 (23,1)	
LSIL	12 (4,4)	4 (14,3)	28 (22,8) ^b	5 (19,2)	
HSIL	4 (1,5)	-	10 (8,1) ^b	1 (3,8)	
ASC-H	3 (1,1)	-	4 (3,3)	-	
AGC	-	-	1 (0,8)	-	
Outros	2 (0,7)	-	-	-	

[†]Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança.

^bLetra indicando valor estatisticamente significativo após análise de resíduo.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

A medida epidemiológica OR determinou a força de associação entre a presença do HPV e as atipias citopatológicas cervicais. O valor de OR > 1 (IC 95% > 1) demonstra que o grupo com HPV positivo tem mais alterações citopatológicas que o grupo com HPV negativo. Portanto, neste estudo, constatou-se algumas associações entre a presença de HPV de alto risco com ASC-US, HSIL e LSIL, respectivamente, 2,30 (1,29 – 4,10), 5,66 (1,90 – 16,93) e 4,47 (2,43 – 8,20) (Tabela 5).

Tabela 5. Prevalência e associação da infecção por HPV de acordo com lesões citopatológicas cervicais

HPV Positivo	Citopatológico, n(%)								
	ASC-US			HSIL			LSIL		
	Presente n=55	Ausente n=393	Valor-p	Presente n=15	Ausente n=433	Valor-p	Presente n=49	Ausente n=399	Valor-p
Alto risco									
Presente	24 (43,6) ^b	99 (25,2)	0,004 [‡]	10 (66,7) ^b	113 (26,1)	0,001 [*]	28 (57,1) ^b	95 (23,8)	<0,001 [‡]
Ausente	31 (56,4)	294 (74,8) ^b		5 (33,3)	320 (73,9) ^b		21 (42,9)	304 (76,2) ^b	
Baixo risco									
Presente	2 (3,6)	26 (6,6)	0,557 [*]	0 (0,0)	28 (6,5)	0,613 [*]	4 (8,2)	24 (6,0)	0,531 [*]
Ausente	53 (96,4)	367 (93,4)		15 (100,0)	405 (93,5)		45 (91,8)	375 (94,0)	
Alto e baixo risco									
Presente	6 (10,9)	20 (5,1)	0,114 [*]	1 (6,7)	23 (5,8)	0,598 [*]	5 (10,2)	21 (5,3)	0,187 [*]
Ausente	49 (89,1)	373 (94,9)		14 (93,3)	408 (94,2)		44 (89,8)	378 (94,7)	
OR (IC 95%) Alto risco	2,30 (1,29 – 4,10)			5,66 (1,90 – 16,93)			4,47 (2,43 – 8,20)		
OR (IC 95%) Baixo risco	0,14 (0,03 – 0,58)			-			1,36 (0,45 – 4,08)		
OR (IC 95%) Alto e baixo risco	2,28 (0,87 – 5,96)			1,17 (0,15 – 9,28)			1,99 (0,72 – 5,55)		

[‡]Valor obtido após aplicação do teste Qui-Quadrado de Pearson. ^{*}Valor obtido após aplicação do teste Exato de Fisher. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confiança.

^bLetra indicando valor estatisticamente significativo após análise de resíduo. Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

DISCUSSÃO

A prevalência geral do HPV na população estudada foi de 39,5%, sendo mais elevada do que as encontradas em alguns estudos. Uma metanálise conclui que a prevalência global do HPV foi de 11,7%, com o local mais prevalente a África Subsaariana com 24%⁸. No entanto, em uma revisão sistemática, a prevalência do HPV no Brasil foi de 25,41% e de 21,59% na região Sul⁹, com resultado semelhante ao de um estudo transversal na cidade de Porto Alegre que constatou uma prevalência de 27%¹⁰. Alguns estudos transversais realizados no Brasil constataram uma prevalência do HPV mais elevada do que a do presente estudo, sendo de 52% em Caxias do Sul e de 44,9% no Rio de Janeiro^{11,12}.

Além de determinar a prevalência geral do HPV, é importante especificar a prevalência dos tipos oncogênicos, pois o HPV de alto risco têm maior chance de causar CCU, enquanto os de baixo risco são responsáveis pelas lesões benignas. O HPV de alto risco esteve presente em 27,5% da população analisada, o HPV de baixo risco em 6,3% e a presença concomitante de HPV de alto e baixo risco foi de 5,8%.

A maioria dos estudos encontraram prevalências menores dos tipos oncogênicos de HPV. O estudo transversal realizado no Rio de Janeiro, demonstrou a prevalência do HPV de alto risco de 25,5%, HPV de baixo risco 5,1% e a presença simultânea do HPV de alto e baixo risco foi de 14,3%¹². Outro estudo transversal no Rio de Janeiro apresentou a prevalência do HPV de 12,8% para os tipos de alto risco e 5,0% para os de baixo risco¹³. Entretanto, um estudo transversal internacional (China) evidenciou valores maiores, sendo que o HPV de alto risco esteve presente em 29,8% das mulheres e o de baixo risco em 10%¹⁴, valor um pouco mais elevado do que os estudos nacionais.

As diferenças estatísticas nos resultados da prevalência entre os diversos estudos podem ser justificadas pelo número e faixa etária das participantes, área geográfica, condição socioeconômica, critério clínico do profissional de saúde e o acesso à saúde, principalmente ao exame do HPV. A exemplo do Brasil, onde o rastreamento para o CCU é realizado somente com a citologia convencional, sendo que a disponibilidade de triagem com ambos os testes (citologia e HPV) é disponível somente em atendimentos privados.

A prevalência do HPV no presente estudo não variou conforme a faixa etária e também não foi encontrada associação entre a presença viral nas diferentes idades. Esse resultado vai de encontro com os dados disponíveis na literatura médica, exemplificado

por uma metanálise global que detectou maior prevalência em mulheres com menos de 25 anos de idade (24%), seguido por 25 a 34 anos (13,9%), 35 a 44 anos (9,1%) e 45-54 anos (4,2%)⁸. Além disso, em outras pesquisas também foi possível perceber a redução da prevalência com o avançar da idade^{13,15}.

A queda do HPV com o aumento da idade pode ser devido a redução da realização dos exames de rastreamento, a menor exposição devido a mudanças nos hábitos sexuais (monogamia), mas pode também ser independente do comportamento sexual, podendo estar relacionada com o desenvolvimento de imunidade específica após infecção prévia^{16,17}.

Entretanto, em alguns estudos foi demonstrado um recrudescimento da prevalência do HPV em grupos etários a partir de 46 (Américas e África) ou 55 anos (Rio de Janeiro)^{8,13}. No entanto, essa tendência não foi encontrada no presente estudo, talvez pelo número menor de exames nessa faixa etária da população estudada.

As possíveis justificativas para esse recrudescimento são a reativação viral e a mudança do comportamento sexual dos idosos. A eliminação completa do vírus pode não ocorrer, resultando em estado de latência e a reativação viral é observada frequentemente após períodos de imunossupressão e em idades mais avançadas¹⁷. Alguns estudos comprovam o aumento das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) nesta faixa etária devido à falta de conhecimento sobre esse assunto na população idosa e a resistência ao uso de preservativo por não serem mais férteis. Além disso, há também omissão de diálogo e orientação dos profissionais de saúde sobre as IST e os métodos de prevenção por causa do preconceito quanto à vida sexual ativa do idoso¹⁸.

No presente estudo, o HPV de baixo risco, alto risco e presença simultânea de alto e baixo risco esteve mais presente, em números absolutos, nos exames citopatológicos normais, sendo 78,6%, 45,5% e 53,8%, respectivamente, seguido por ordem decrescente por ASC-US, LSIL e HSIL, sendo que o HPV de baixo risco não foi detectado em alterações citopatológicas de HSIL.

Entre as mulheres com citopatológico normal, 71,15% não tinham HPV, mas 17,55% apresentavam HPV de alto risco e 6,89% HPV de baixo risco. Esses resultados foram similares ao estudo respectivo realizado no Rio de Janeiro que apresentou que 9,5% das mulheres com citologia convencional negativo apresentavam HPV de alto risco e 2,8% tinham HPV de baixo risco¹³.

A presença do HPV em mulheres com citologia normal pode ser justificada devido a maioria (80-90%) das infecções genitais acontecerem de maneira transitória e assintomática por serem controladas imunologicamente ou terem resolução espontânea em até 24 meses ^{2,16,19}.

Aquelas com citopatológicos alterados apresentaram as seguintes prevalências: nos citopatológicos ASC-US, LSIL e HSIL, respectivamente, 43,63%, 57,14% e 66,66% positivaram para o HPV de alto risco. Esse achado da presença do HPV de alto risco em associação com as atipias citopatológicas foi semelhante a alguns estudos transversais realizados no Brasil, ambos no Rio de Janeiro ^{12,13}. Um deles demonstrou que mulheres com citopatológico de ASC-US, LSIL e HSIL, respectivamente, 19,07%, 63,23% e 60,8% apresentaram HPV de alto risco ¹².

Diferente da situação transitória e assintomática discutida anteriormente, algumas infecções acabam progredindo e causando manifestações clínicas e subclínicas, com possível risco de evolução neoplásica. O HPV de baixo risco geralmente causa a LSIL que equivale ao diagnóstico histopatológico de displasia leve ou Neoplasia Intraepitelial (NIC) 1. Já os tipos de alto risco oncogênico frequentemente estão associados a HSIL que corresponde ao diagnóstico histopatológico de NIC 2 ou NIC 3 e aos carcinomas ².

As alterações citopatológicas de HSIL e LSIL são consideradas lesões precursoras do câncer do colo do útero do tipo carcinoma epidermoide. A HSIL é uma lesão precursora direta, sendo que 30% regride, 60% persiste e 10% sofre progressão neoplásica no período de 10 anos. A LSIL é uma lesão precursora indireta do carcinoma epidermoide, sendo necessário primeiramente progredir para HSIL e posterior progressão ao carcinoma. No entanto, 60% da LSIL regride, 30% persiste e 10% progride para HSIL ⁴.

Diante do reconhecimento do HPV como uma causa necessária para o CCU, busca-se investigar a associação das alterações citopatológicas com a presença da infecção viral. Dessa forma, a análise deste estudo demonstrou valor significativo entre a presença do HPV de alto risco com as atipias citopatológicas de ASC-US, LSIL e HSIL. Além disso, demonstram que as mulheres com HPV de alto risco têm mais alterações citopatológicas que as mulheres sem HPV. Dessa forma, o grupo com HPV de alto risco têm mais chances de apresentarem alterações citopatológicas de ASC-US, HSIL e LSIL.

O principal limitador desta pesquisa é a população estudada composta somente por mulheres da assistência de saúde privada, as quais possuem mais acesso à exames.

Dessa forma, sugere-se a realização de estudos de triagem sem viés clínico e com uma população mais heterogênea, composta por pacientes do serviço público e do serviço privado de saúde para obter índices de prevalência mais próximos da realidade de saúde brasileira.

CONCLUSÃO

Conclui-se que as mulheres infectadas com HPV de alto risco possuem maior risco de desenvolver atipias citopatológicas cervicais, principalmente HSIL, LSIL e ASC-US, sendo considerado um dos fatores de risco para o desenvolvimento de lesões cervicais e conseqüentemente de CCU.

O presente estudo sugere que mulheres com atipias citopatológicas, principalmente HSIL, LSIL e ASC-US sejam submetidas à genotipagem do HPV para auxiliar nas estratégias terapêuticas e no monitoramento da infecção cervical.

Diante disso, os estudos que buscam compreender a epidemiologia da infecção genital do HPV podem auxiliar no desenvolvimento de políticas de saúde para ações preventivas primárias e secundárias do CCU.

REFERÊNCIAS

1. Harden ME, Mungerb K. Human papillomavirus molecular biology. Mutation Research: Review [Internet]. 2012 [cited 2022 Apr 11];722:3-12. Available from: Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002>.
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 11];:248. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
3. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE et al. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 11];110:501-8. Available from: Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djx225>
4. Robbins SL, Cotran RS. Patologia: bases patológicas das doenças. 8th ed. São Paulo: Elsevier; 2010. 1458 p.
5. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. [place unknown]; 2022 Feb 22 [cited 2022 Apr 12]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
6. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer Ti, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. Journal of Clinical Virology [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 11];76:S49-S55. Available from: Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.015>.
7. Organização Mundial da Saúde. Incidência, mortalidade e prevalência estimadas de câncer cervical em todo o mundo em 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>

8. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal Of Infectious Diseases* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 5];202:1789-99. Available from: Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/657321>.
9. Colpani V, Falcetta FS, Bidinotto AB, Kops NL, Falavigna M, Hammes LS et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Plos One* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 5];15:e0229154. Available from: Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0229154>.
10. Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Revista de Saúde Pública* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 5];36:95-100. Available from: FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102002000100015>.
11. Paesi S, Correa L, Tregnago MC, Mandelli J, Roesch-Ely M. Human papillomavirus among women with atypical squamous cells of undetermined significance in southern Brazil. *International Journal Of Gynecology And Obstetrics* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 5];128:23-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.07.027>
12. Carestiato FN, Silva KC, Dimetz T, Oliveira LHS, Cavalcanti SMB. Prevalence of human papillomavirus infection in the genital tract determined by hybrid capture assay. *Brazilian Journal Of Infectious Diseases* [Internet]. 2006 [cited 2022 May 5];10:331-6. Available from: FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-86702006000500006>
13. Girianelli VR, Thuler LCS, Silva GA. Prevalência de HPV em mulheres assistidas pela estratégia saúde da família na Baixa Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 8];32:39-46. Available from: FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032010000100007>

14. Hou R, Xu C, Zhang S, Wu M, Zhang W. Distribution of human papillomavirus genotype and cervical neoplasia among women with abnormal cytology in Beijing, China. *International Journal Of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2012 [cited 2022 May 8];119:257-61. Available from: Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.07.011>.
15. Murdiyarto LS, Kartawinata M, Jenie I, Widjajahakim G, Hidajat H, Sembiring R et al. Single and multiple high-risk and low-risk Human Papillomavirus association with cervical lesions of 11,224 women in Jakarta. *Cancer Causes & Control* [Internet]. 2016 [cited 2022 May 8];27:1371-79. Available from: Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-016-0816-4>.
16. Rama CH, Martins CMR, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. *Revista de Saúde Pública* [Internet]. 2008 [cited 2022 May 28];42:123-30. Available from: FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102008000100016>.
17. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2016 [cited 2022 May 28];2:1-20. Available from: Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>.
18. Ferreira LC, Silva MB, Caldeira AG, Aoyama EA. FATORES ASSOCIADOS AO AUMENTO DE INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS EM IDOSOS. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 28];3 Available from: <https://revistarebis.rebis.com.br/index.php/rebis/article/view/198>
19. Stanley MA. Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 2];25:215-22. Available from: American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.05028-11>

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 5.245.346

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1819160.pdf	08/02/2022 22:53:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Prevalencia_do_Papilomavirus_Humano_na_captura_hibrida_em_mulheres_com_atipias_citopatologicas_cervicais_CEP_correcao.pdf	08/02/2022 22:53:12	IANE MARIA TEIXEIRA DAGOSTIN	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso_para_Uso_de_Dados_1.pdf	08/02/2022 22:13:27	IANE MARIA TEIXEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_instituicao.pdf	22/11/2021 11:01:25	IANE MARIA TEIXEIRA DAGOSTIN	Aceito
Outros	Carta_Resposta_ao_CEP.pdf	22/11/2021 10:59:29	IANE MARIA TEIXEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	07/10/2021 18:10:28	IANE MARIA TEIXEIRA DAGOSTIN	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_plataforma_assinado.pdf	14/09/2021 17:33:23	IANE MARIA TEIXEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 16 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
Luciana C Antunes
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO B - Normas do periódico

As instruções para os autores com as normas de publicação da Revista Brasileira de Cancerologia (ISSN 2176-9745) estão disponíveis no seguinte link: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/instrutores>