

ARTIGO DE REVISÃO

**INFECÇÃO PELO HPV NA REGIÃO SUL DO BRASIL:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA***Monique Cezimbra Ataidés^a*<https://orcid.org/0000-0002-8964-1159>*Lisiane Cervieri Mezzomo^b*<https://orcid.org/0000-0002-3309-247X>*Luciane Noal Calil^c*<https://orcid.org/0000-0002-6830-4735>**Resumo**

O papilomavírus humano (HPV) infecta pele e mucosas e causa, na grande maioria dos casos, lesões transitórias que podem evoluir para câncer. O objetivo deste estudo é avaliar, por meio de revisão integrativa, a literatura disponível sobre a frequência da infecção pelo HPV na região Sul do Brasil. Buscou-se nas bases de dados PubMed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) a frequência de HPV na região Sul do Brasil nos últimos dez anos. Foram identificados oito estudos que se enquadraram nos critérios da pesquisa. A prevalência estimada de infecção pelo HPV foi de 46,19%. Os genótipos mais encontrados foram HPV 6, de baixo risco, e os subtipos HPV 16, HPV 18, HPV 31 e HPV 58, de alto risco. Nas amostras classificadas como LSIL/HSIL ou de células escamosas atípicas (ASC), tipos virais de baixo risco HPV 6, HPV 11 e HPV 44 foram os mais prevalentes, enquanto para os de alto risco os subtipos HPV 16, HPV 18 e HPV 58 foram os mais encontrados. Embora tenham sido identificados poucos estudos com essa temática nos últimos anos, a partir dos dados da pesquisa foi possível estimar a prevalência do HPV no Sul do Brasil e seus genótipos mais frequentes. Essa informação é importante para o planejamento das

^a *Bióloga. Especialista em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Docente da Secretaria Estadual de Educação do Rio Grande do Sul. Minas do Leão, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: monique.cezimbra@hotmail.com*

^b *Farmacêutica-Bioquímica. Doutora em Patologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: lisimezzomo@gmail.com*

^c *Farmacêutica-Bioquímica. Doutora em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora Associada da UFRGS. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: luciane1011@gmail.com*

Endereço para correspondência: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Departamento de Análises. Avenida Ipiranga, n. 2752, Azenha. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. CEP: 90610-000. E-mail: luciane1011@gmail.com

ações de saúde pública e dos serviços de saúde, contribuindo para a elaboração de estratégias de controle e prevenção da infecção.

Palavras-chave: Papilomavírus humano. HPV. Saúde pública. Neoplasia intraepitelial cervical.

HPV INFECTION IN SOUTHERN BRAZIL:
AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Abstract

Human Papillomavirus (HPV) infects skin and mucous membranes, and, in most cases, causes transient lesions that can progress to cancer. Given this scenario, this integrative review sought to evaluate the available literature on the frequency of HPV infection in southern Brazil. Bibliographic search was conducted on the PubMed, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (Lilacs) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases for papers on the frequency of HPV in southern Brazil published in the last ten years. Eight studies were identified. Estimate of HPV infection prevalence was 46.19%. Low-risk HPV 6 and high-risk HPV 16 were the most common genotypes, and HPV 18, HPV 31 and HPV 58 the most common subtypes. Risky viral types HPV 6, HPV 11 and HPV 44 were most prevalent in cellular changes classified as LSIL/HSIL or atypical squamous cell (ASC), whereas HPV 16, HPV 18 and HPV 58 prevailed as the high risk subtypes. Despite the small sample size of recent studies, the review was able to identify the prevalence of HPV infection in southern Brazil and its most common genotype, essential information for elaborating public health strategies and preventing infections.

Keywords: Human papillomavirus. HPV. Public health. Cervical intraepithelial neoplasia.

INFECCIÓN POR EL VPH EN EL SUR DE BRASIL:
UNA REVISIÓN INTEGRADORA DE LA LITERATURA

Resumen

El virus del papiloma humano (VPH) infecta la piel y las mucosas y, en la mayoría de los casos, provoca lesiones transitorias que pueden progresar a cáncer. El objetivo de este estudio es evaluar, a través de una revisión integradora, la literatura disponible sobre la frecuencia de infección por VPH en la región Sur de Brasil. Se realizaron búsquedas en las bases de datos

PubMed, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs) y Scientific Electronic Library Online (SciELO) para determinar la frecuencia del VPH en la región Sur de Brasil en los últimos diez años. Se identificaron ocho estudios que cumplieron con los criterios de búsqueda. La prevalencia estimada de infección por VPH fue del 46,19%. Los genotipos más comunes fueron el VPH 6 de bajo riesgo y los subtipos VPH 16, VPH 18, VPH 31 y VPH 58 de alto riesgo. En muestras clasificadas como LSIL/HSIL o células escamosas atípicas (ASC), los tipos virales de bajo riesgo VPH 6, VPH 11 y VPH 44 fueron los más prevalentes, mientras que para los subtipos de alto riesgo VPH 16, VPH 18 y VPH 58 fueron los más frecuentes. Aunque se identificaron pocos estudios sobre este tema en los últimos años, con base en los datos de la encuesta, fue posible estimar la prevalencia del VPH en el Sur de Brasil y sus genotipos más frecuentes. Esta información es importante para planificar acciones de salud pública y servicios de salud, contribuyendo al desarrollo de estrategias de control y prevención de infecciones.

Palabras clave: Virus del papiloma humano. VPH. Salud pública. Neoplasia intraepitelial cervical.

INTRODUÇÃO

Apesar de a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) ser considerada umas das infecções sexualmente transmissíveis (IST) mais frequentes em todo o mundo^{1,2}, ela é, na maioria das vezes, transitória e regride de forma espontânea. A infecção persistente é ocasionada por tipos virais oncogênicos, os quais provocam o surgimento de lesões precursoras que podem evoluir para o câncer. A região mais acometida é o colo do útero, embora estudos relatem a infecção na vagina, vulva, ânus, pênis, orofaringe e boca³.

Há mais de duzentos tipos de vírus do HPV descritos, que são agrupados de acordo com o respectivo potencial oncogênico. Os de baixo risco são os subtipos 6, 11, 42, 43 e 44, e de alto risco os subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59 e 68⁴. Há incertezas sobre o potencial oncogênico de alguns genótipos, entretanto, sabe-se que os subtipos 16 e 18 de alto risco representam 70% de todos os cânceres do colo do útero, 90% dos cânceres anais e estão presentes em frações variáveis de cânceres vulvar, vaginal, peniano e orofaríngeo. Os genótipos 31, 33, 45, 52 e 58 representam os agentes etiológicos de mais de 20% dos cânceres de colo de útero. Os genótipos 6 e 11, de baixo risco, estão relacionados às lesões cervicais vulvar e vaginal de baixo grau, responsáveis por 90% dos casos de verrugas anogenitais e condiloma acuminado⁵⁻⁷.

No Brasil, a predominância estimada para infecções por HPV é de 54,6%, sendo 38,4% para vírus de alto risco oncogênico⁸. Há uma variação em relação à prevalência do vírus nas diferentes regiões do país, possivelmente relacionada aos aspectos socioeconômicos

de cada local. Segundo pesquisas preliminares, a região Sul do Brasil apresenta predomínio geral para infecções por HPV de 49,7%, não sendo descritos, até o momento, dados precisos sobre a epidemiologia nessa região⁹⁻¹¹.

Diante do exposto e tendo em vista a escassez de dados no campo científico, este estudo tem por objetivo avaliar, por meio de revisão integrativa, a literatura disponível sobre a frequência da infecção pelo HPV na região Sul do Brasil, visando contribuir para o conhecimento epidemiológico acerca dessa temática.

MATERIAL E MÉTODOS

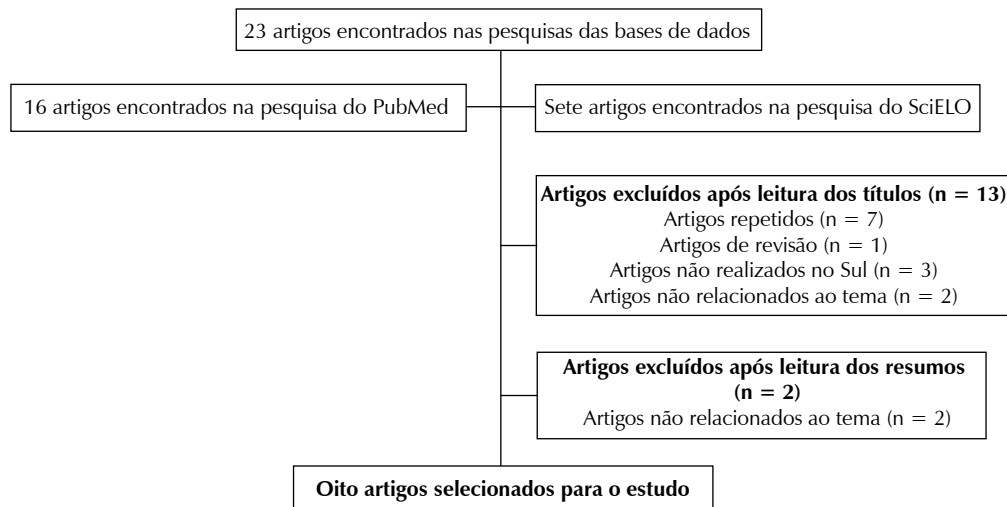
Para a execução deste estudo, fez-se uma seleção em três etapas. Na primeira, foi realizada a revisão da literatura e a escolha dos artigos indexados nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), por meio do PubMed; Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); e Scientific Electronic Library Online (SciELO). As buscas foram realizadas em junho de 2020 pelo pesquisador responsável, utilizando-se combinações de termos do Medical Subject Heading (MeSH): “*human papillomavirus*”, “HPV”, “*Southern Brazil*”, “*prevalence*” e o operador booleano “AND”. Os limites de busca foram: espécies (humanos), idioma (espanhol, inglês e português) e, procurando trazer dados atualizados, optou-se pela pesquisa de estudos realizados nos últimos dez anos.

Na segunda etapa, foram revisados os títulos das referências recuperadas na pesquisa e, posteriormente, lidos os resumos. A maioria dos artigos era proveniente da busca no portal PubMed/MEDLINE. Foram excluídos artigos repetidos, estudos de revisão e os que não se referiam ao tema da pesquisa: de polimorfismos, realizados em outras regiões do Brasil e não relacionados à infecção pelo HPV.

Na terceira etapa, foi feita a leitura dos artigos na íntegra, e os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão, como artigo original, estudos de prevalência, incidência e mortalidade, foram excluídos. A relação de artigos incluídos e excluídos está apresentada na **Figura 1**.

Inicialmente, foram selecionados 23 artigos por meio das pesquisas nas bases de dados, 16 deles por meio da pesquisa no PubMed e outros sete a partir da pesquisa realizada no SciELO. Posteriormente, foram excluídos sete artigos após a leitura dos títulos, e outros dois artigos foram excluídos após a leitura dos resumos. Sendo assim, oito artigos foram selecionados para a realização deste estudo.

Figura 1 – Relação dos artigos incluídos e excluídos. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil – 2020



Fonte: Elaboração própria.

Após a leitura completa dos oito artigos selecionados, as publicações foram submetidas ao processo de extração dos dados.

RESULTADOS

A análise dos termos de busca selecionou, inicialmente, 23 artigos. Após a leitura dos títulos, 13 foram excluídos, e dois foram retirados após a análise dos resumos. Dentre os 15 artigos excluídos, havia estudos repetidos, de revisão, não referentes ao tema e não realizados na região sul do Brasil.

Por fim, oito artigos foram incluídos na análise. Na **Tabela 1** constam a descrição dos autores, local de realização do estudo, delineamento, número amostral e a faixa etária da população estudada. Apesar de a busca abranger as publicações da última década, os artigos recuperados foram publicados entre os anos de 2013 e 2018. Com relação ao idioma, sete foram publicados em inglês e um em português.

Dentre os oito estudos incluídos, sete foram realizados no estado do Rio Grande do Sul e um no Paraná. Não foram encontrados estudos realizados em Santa Catarina. Todos os estudos incluídos tiveram delineamento transversal. A população incluída foi de 1.632 amostras/pacientes, variando entre $n = 25$ e $n = 445$. A faixa etária das pacientes foi de 14 a 60 anos, sendo que em três artigos constava somente a informação da idade média da população estudada^{12,13,14}.

Tabela 1 – Relação dos artigos incluídos na análise segundo autor, local de realização do estudo, delineamento, número amostral e faixa etária. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil – 2020

Estudo	Local	Delineamento	n	Faixa etária
Antunes et al. ¹²	Santa Maria (RS)	Transversal	125	Média de 58,57 anos (DP= ±12,13)
Oliveira et al. ¹³	Rio Grande (RS)	Transversal	302	14 a 41 anos – média: 32,7 anos (DP: ± 13,6)
Calil et al. ¹⁴	Porto Alegre (RS)	Transversal	174	Média de 38,5 anos (DP: ± 13,2)
Entiauspe et al. ¹⁵	Pelotas (RS)	Transversal	251	18 a 45 anos – média: 33,3 anos
Paesi et al. ¹⁶	Caxias do Sul (RS)	Transversal	250	20 a 60 anos – média: 32,5 anos
Ruggeri et al. ¹⁹	Maringá (PR)	Transversal	25	20 a 59 anos – média: 27,76 anos (DP: ± 7,75)
Oliveira et al. ²⁰	Rio Grande (RS)	Transversal	445	Média de 31 anos (DP: ± 12,8 anos)
Jesus et al. ²¹	Canoas (RS)	Transversal	60	16 a 55 anos – média: 29,6 anos)
TOTAL			1632	14 a 60 anos

Fonte: Elaboração própria.
DP = desvio-padrão

Dois autores relataram o uso de citologia convencional^{17,18}; quatro, de citologia convencional e em meio líquido^{13,15,16,19}; e em dois estudos não foi possível identificar o tipo de técnica citológica empregada. Três artigos incluíram o uso do esfregaço cervical/colpocitologia/Papanicolau^{13,15,17}; dois utilizaram biópsia cervical^{14,19}; um aplicou a combinação de esfregaço cervical + colposcopia¹⁶; um empregou o exame citopatológico cervical + biópsia cervical¹⁸; e um fez uso de biópsia esofágica¹².

Além de análise citológica, todos os artigos incluídos utilizaram a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), objetivando detectar ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV nas amostras analisadas com *primers* para identificação de tipos específicos. A prevalência dos tipos virais obtida por meio do uso do PCR para tipagem do HPV e a descrição dos *primers* utilizados estão apresentadas na **Tabela 2**.

O diagnóstico da infecção por HPV foi realizado mediante dois conjuntos de *primers consensus*. Um estudo relatou o uso dos *primers* MY09/MY11 (5' CGTCCMAARGGAWACTGATC 3'/ 5' GCMCAGGGWCATAAYAATGG 3'), conhecidos como iniciadores de consenso externo que amplifica um fragmento de 450 pares de bases¹⁴; um afirmou o uso dos *primers* GP5/GP6 (5' TTTGTTACTCTGGTAGATAC 3'/ GAAAATAAACTGTAAATCA 3'), iniciador de consenso interno que realiza sua amplificação em 140 pares de base¹⁹; cinco indicaram o uso da combinação dos *primers* MY09/MY11 e GP5/GP6 nas etapas da PCR realizada^{12,13,15,16,18}; e um não mencionou o tipo de *primer* aplicado¹⁷.

Tabela 2 – Características de estudos com genotipagem do HPV por PCR. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil – 2020

Estudo	População do Estudo (n)	Primer	Amostra analisada	Técnica de detecção	Prevalência do HPV (%)
Antunes et al. ¹²	125	MY09/MY11 GP5/GP6	Esofágica	Nested-PCR	N/A*
Oliveira et al. ¹³	302	MY09/MY11 GP5/GP6	Cervical	Nested-PCR	18,2%
Calil et al. ¹⁴	174	MY09/MY11	Cervical	Nested-PCR	83%
Entiauspe et al. ¹⁵	251	MY09/MY11 GP5/GP6	Cervical	Nested-PCR	29,9%
Paesi et al. ¹⁶	250	MY09/MY11 GP5/GP6	Cervical	PCR-Multiplex PCR-RFLP	52%
Ruggeri et al. ¹⁷	25	-	Cervical	PCR-Multiplex PCR-RFLP	50%
Oliveira et al. ¹⁸	445	MY09/MY11 GP5/GP6	Biópsias cervicais	Nested-PCR	47,2%
Jesus et al. ¹⁹	60	GP5/GP6	Cervical Biópsias cervicais	Nested-PCR	89,25%

Fonte: Elaboração própria.

*Antunes et al.¹² empregaram PCR para identificação do DNA do HPV em amostras esofágicas; N/A: Não encontrado; PCR: Reação em cadeia da Polimerase.

O domínio do HPV variou de 18,2% a 89,25%. A menor prevalência (18,2%) foi encontrada no estudo de Oliveira et al.¹³, os quais analisaram 302 mulheres atendidas em ambulatórios de ginecologia e obstetrícia e em Unidades Básicas de Saúde (UBS) e submetidas à coleta cervical. A maior frequência foi 89,25%, encontrada no estudo de Jesus et al.¹⁹, no qual foram analisadas sessenta amostras de biópsias cervicais classificadas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC I, NIC II, NIC III) e câncer escamoso, provenientes do hospital da Universidade Luterana do Brasil (Ulbra).

Um estudo conduzido por Antunes et al.¹² avaliou 125 amostras de biópsias esofágicas e não evidenciou a presença do DNA do HPV. Oliveira et al.¹⁸ realizaram uma análise em mulheres atendidas no serviço de ginecologia do Hospital Universitário da Faculdade Federal de Rio Grande (HU-Furg). Os autores concluíram que a predominância do DNA do HPV foi de 47,2%, sendo que 24% dos casos foram detectados em amostras cervicais e 23,2% em biópsias cervicais de pacientes com lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL), que também eram negativos para o vírus do HIV. Na tabela 3 apresentam-se os predomínios dos estudos que utilizaram a biologia molecular para identificar os tipos de HPV.

Tabela 3 – Prevalência geral dos tipos de HPV identificados pela técnica de PCR.
Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil – 2020

Citologia	Tipos de HPV	Prevalência geral segundo os estudos			
		Oliveira et al. ¹³	Calil et al. ¹⁴	Entiauspe et al. ¹⁵	Oliveira et al. ¹⁸
HPVs de baixo risco oncogênico					
	HPV 6	12,7%	N/A	2,7%	14%
	HPV 35	N/A	N/A	N/A	1%
	HPV 43	N/A	N/A	1,3%	N/A
	HPV 54	N/A	N/A	4,0%	N/A
	HPV 61	4,2%	N/A	N/A	2%
	HPV 67	N/A	N/A	N/A	2%
	HPV 68	N/A	N/A	N/A	1%
	HPV 70	N/A	N/A	1,3%	2%
	HPV 81	N/A	N/A	2,7%	N/A
	HPV 82	6,3%	N/A	N/A	7%
	HPV 83	4,2%	N/A	N/A	1%
	HPV 85	N/A	N/A	N/A	1%
HPVs de alto risco oncogênico					
	HPV 16	17%	33%	41,3%	24%
	HPV 18	8,5%	8%	17,3%	4%
	HPV 31	N/A	15%	2,7%	5%
	HPV 33	8,5%	N/A	9,3%	7%
	HPV 44	N/A	N/A	N/A	4%
	HPV 45	N/A	N/A	1,3%	9%
	HPV 53	5,4%	N/A	N/A	2%
	HPV 56	N/A	N/A	4,0%	N/A
	HPV 58	17%	N/A	4,0%	14%
Não identificados*	N/A	14,5%	N/A	8,0%	N/A
Média		9,74%	18,67%	3,2%	5,88%

Fonte: Elaboração própria.

*Prevalência de subtipos de HPV que não foram identificados nos estudos analisados

N/A = não encontrado.

Todos os artigos analisaram a predominância do HPV pela técnica de PCR, e quatro deles demonstraram a prevalência geral para os subtipos detectados. O HPV 6 foi o tipo que mais apareceu entre os de baixo risco. Os subtipos de HPV de alto risco mais citados foram HPV 16, HPV 18, HPV 31 e HPV 58. Oliveira et al.¹³ demonstram que, no grupo de HPV de baixo risco, essa prevalência variou de 4,2% (HPV 61 e HPV 83) a 12,7% (HPV 6). Nesse mesmo estudo, a variação geral que prevalece o HPV de alto risco esteve entre 5,4% (HPV 53) e 17% (HPV 16 e HPV 58). Para os tipos não identificados de HPV, a prevalência apresentada foi de 14,5%.

Calil et al.¹⁴ testaram tipos virais de alto risco e descreveram a dominância de 33% para HPV 16, 8% para HPV 18 e 15% para HPV 31. No estudo de Entiauspe et al.¹⁵, o aparecimento de HPV de baixo risco teve variação de 1,3% (HPV 43 e HPV 70) a 4% (HPV 54); o grupo de HPV de alto risco variou de 1,3% (HPV 45) para 41,3% (HPV 16); e para os tipos de HPV que não houve identificação possível a variação foi de 8%.

Em outro estudo de Oliveira et al.¹⁸, que considerou resultados positivos para HIV, para os tipos de HPV de baixo risco houve variação de 1% (HPV 35, HPV 68, HPV 83 e HPV 85) a 14% (HPV6), enquanto para os subtipos de alto risco oncogênico a variação foi de 4% (HPV 18 e HPV 44) a 24% (HPV 16). Dos oito estudos analisados, seis consideraram os resultados da citologia para realizar uma análise da prevalência dos genótipos de HPV, incluindo citologia alterada ou normal. Na **Tabela 4** é apresentada a predominância dos subtipos de HPV dos artigos que levaram em consideração a citologia.

Cinco estudos estimaram o predomínio de tipos de HPV, segundo resultado de citologia, e um artigo apresentou apenas a preponderância geral para os seus achados citológicos (**Tabela 4**). Oliveira et al.¹³ apontaram que as evidências foram de 62,5% (HPV 16) e 75% (HPV 18), ambas consideradas de alto risco, para o grupo que apresentou citologia normal. Nesse estudo, o DNA do HPV foi detectado em 55 pacientes, sendo diagnosticado em 18,2%; desses, 47 amostras puderam ser genotipadas para análise. Os autores apontaram que, para os grupos que apresentaram lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) e lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), o predomínio de HPV 16 e HPV 18 foi de 37,5% e 25%, respectivamente.

Outro estudo, publicado por Entiauspe et al.¹⁵, relatou que, em seus resultados de citologia, 54,2% apresentaram citologia normal, 2,1% foram classificados como LSIL e 0,4% como HSIL. Não foram relacionados resultados da citologia com os genótipos de HPV encontrados. Ruggeri et al.¹⁷ detectaram, dentre os HPV de baixo risco, duas amostras com HPV 6. Relacionando-as com os achados citológicos, 100% estavam presentes em casos de LSIL, o que também ocorreu com o HPV 44. Além disso, o HPV 16 foi detectado em 14 amostras, 42,9% em LSIL e 77,1% em HSIL; uma amostra continha HPV 18, relacionada com HSIL, e HPV 33 e HPV 57; uma amostra foi genotipada com o HPV 57, encontrada em LSIL; e três amostras continham o HPV 66, sendo que 33,3% estavam presentes em LSIL e 66,7% em HSIL.

Jesus et al.¹⁹ descreveram que os genótipos de alto risco de HPV 16 e HPV 18 foram relacionados à citologia. Um total de 37 amostras foram classificadas como LSIL, 17 como HSIL e três como carcinoma. Para o HPV 16, em LSIL, foram 18,5%; para HSIL, 59,1%; e carcinoma, 33%. Para o HPV 18, em LSIL, foram 8,1%, e, em HSIL, 9,1%. Nesse mesmo estudo, consideram-se as coinfeccões de HPV 16 e 18, sendo que, em LSIL, elas representam 78,4%; em HSIL, 65,9% e, em carcinomas, 66,7%.

Tabela 4 – Prevalência geral dos tipos de HPV identificados por meio da técnica de PCR segundo o resultado da citologia. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil – 2020

Citologia	Tipos de HPV	Prevalência dos genótipos do HPV segundo resultados da citologia													
		Oliveira et al. (2013) ¹³	Entiauspe et al. (2014) ¹⁵	Ruggeri et al. (2015) ¹⁷	Jesus et al. (2018) ¹⁹	Paesi et al. (2015) ¹⁶	Oliveira et al. (2017) ¹⁸	LSIL	HSIL	LSIL	HSIL				
Resultado da citologia	-	Normal	LSIL	Normal	LSIL	HSIL	LSIL	HSIL	HSIL	Carcinoma	Sem ASCUS	ASCUS	Normal	LSL	HSIL
	Prevalência geral	54,20% 2,10% 0,40%													
		-													
		51,1% 60%													
Baixo risco	HPV 6	100%													
	HPV 11	10,4%													
	HPV 43	3,5%													
Alto risco	HPV 44	100%													
	HPV 16	62,5%	37,5%	42,9%	77,1%	18,5%	59,1%	33,3%	9,4%	40%	58%	47%	66%		
	HPV 18	75%	25%	100%	100%	8,1%	9,1%	4,3%	20%	6%	20%	7%			
	HPV 31	100%													
	HPV 33	100%													
	HPV 35	7%													
	HPV 39	0,9%													
	HPV 42	1,7%													
	HPV 45	1,7%													
	HPV 51	7,8%													
	HPV 52	40%													
	HPV 53	3,5%													
HPV 57	100%														
HPV 56	4,7%														
HPV 58	4,3%														
HPV 66	100%														
HPV 68	33,3%														
HPV 70	66,7%														
HPV 82	0,9%														
HPV 16/18	78,4%														
Coinfecções*	Infecções	65,9%													
	Múltiplas	66,7%													
0															
6,7%															
10%															
7%															

Fonte: Elaboração própria.

*Coinfecções: associação de mais de um tipo de HPV.

LSIL = lesão intraepitelial de baixo grau; HSIL = lesão intraepitelial de alto grau; ASCUS = células escamosas atípicas de significado indeterminado

O estudo de Paesi et al.¹⁶ relacionou os subtipos de HPV encontrados com a presença de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Na citologia, dentro dos limites da normalidade, os subtipos de HPV de baixo risco mais predominantes foram HPV 6 (10,4%), HPV 11 (10,4%) e HPV 44 (7%). Entretanto, nos casos de ASCUS, apesar de os subtipos mais citados serem os mesmos, a frequência foi superior, sendo 66,7% (HPV 6), 66,7% (HPV 11) e 13,3% (HPV 44). Quando avaliados os genótipos de HPV de alto risco, as maiores frequências encontradas nos casos de citologia normal foram HPV 16 (9,4%) e HPV 51 (7,8%) e os subtipos HPV 31, HPV 33, HPV 35 e HPV 68 (7% cada um). Nos casos ASCUS, as maiores prevalências foram para os mesmos subtipos HPV 16 (40%), HPV 51 (40%), HPV 31 (6,7%), HPV 33 (26,7%), HPV 35 (6,7%) e HPV 68 (20%).

No estudo de Oliveira et al.¹⁸, a classificação, realizada de acordo com a citologia encontrada, foi levada em conta apenas nas amostras de biópsias cervicais (n = 90), sendo que 82 delas (91%) foram positivas para o DNA do HPV. Foram genotipadas 77 dessas amostras e somente em 72 um genótipo foi detectado; as outras cinco foram diagnosticadas com múltiplas infecções de HPV. Em amostras de citologia normal, o genótipo de HPV de baixo risco mais frequente foi o HPV 11 (6%), e o de alto risco foi o HPV 16 (58%). Para LSIL e HSIL, foram identificados apenas genótipos de alto risco, sendo que o HPV 16 coincidiu como o mais dominante, com uma frequência de 47% e 66% para LSIL e HSIL, respectivamente. A **Tabela 5** apresenta a prevalência do HPV, de acordo com a faixa etária analisada nos estudos.

Tabela 5 – Prevalência do HPV de acordo com a faixa etária. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil – 2020

Categoria por idade/autor	Prevalência (%)
Oliveira et al.¹³	
≤ 20 anos	2,8%
21 a 30 anos	1,1%
31 a 40 anos	0,8%
≥ 41 anos	1,0%
Entiauspe et al.¹⁵	
18 a 24 anos	17,5%
25 a 30 anos	21,9%
31 a 35 anos	17,9%
36 a 39 anos	19,9%
40 a 45 anos	22,7%

Fonte: Elaboração própria.

Apenas dois estudos correlacionaram o HPV com a faixa etária. Para Oliveira et al.¹³, que estimaram a frequência do HPV em 18,2% (55/302) em 302 mulheres com idades entre

14 e 41 anos, a faixa etária que a infecção por HPV foi mais frequente está na categoria ≤ 20 anos (2,8%). Entiauspe et al.¹⁵ estimaram o aparecimento de HPV em 251 mulheres, com idades entre 18 e 45 anos, sendo as faixas etárias mais acometidas a de 40 a 45 anos (22,7%), de 25 a 30 anos (21,9%) e de 36 a 39 anos (19,9%). Pode-se dizer que houve variação nos achados para as diferentes faixas etárias nos poucos estudos que apresentam esses dados. As diferenças nas metodologias empregadas e dos perfis dos pacientes analisados impossibilitaram que os exames fossem feitos de forma mais completa sobre os resultados encontrados.

DISCUSSÃO

Nesta revisão, a predominância da infecção pelo HPV variou de 18,2% a 89,25%, com uma média estimada em 46,19%. É importante evidenciar que os artigos analisados não foram uniformes na metodologia e nos tipos de amostras analisadas, não sendo possível apresentar uma prevalência com maior exatidão. Ressalta-se que a população do menor índice de prevalência apresentado diz respeito ao total de 302 amostras de secreção vaginal, e a de maior prevalência se refere a sessenta amostras de biópsias cervicais analisadas e previamente classificadas com citologia positiva. Estudos realizados em outras regiões do Brasil, ou que incluíram a região Sul em suas análises, demonstraram predomínio estimado em 25,3% e 25,41%, respectivamente^{20,10}.

Wendland et al.⁸ avaliaram a dominância dos tipos de HPV em amostras de homens e mulheres com idades entre 16 e 25 anos, sexualmente ativos, de 26 capitais e do Distrito Federal. Detectaram predominância de HPV em 54,6% das mulheres e 51,8% dos homens. Com relação às taxas de HPV consideradas de alto risco, elas são maiores em mulheres (38,6%). Esses autores apresentaram prevalências do HPV em todas as regiões do país, sendo que a região Sul obteve a menor (49,7%), enquanto a região Nordeste evidenciou a maior prevalência de infecções por HPV (58,1%).

Diferentes sítios de infecções pelo HPV também têm sido estudados. Colpani et al.¹⁰ realizaram uma revisão sistemática, na qual estimaram a dominância de infecções genitais, anal e oral por HPV no Brasil, com uma frequência de 25,41% para o HPV cervical, 36,21% para o HPV peniano, 25,68% para a região anal e 11,89% para a região oral. Nesse estudo, as taxas de predominância para a região sul foram: 21,59% nas amostras cervicais; 54,55% para a região peniana; 1,26% para a região oral; e sem informação para a região anal. Entretanto, há estudos que diferem da prevalência do HPV na região oral descrita por Colpani et al.¹⁰. Elevadas taxas foram verificadas em um estudo conduzido em Sergipe, demonstrando que 81,9% das amostras de mucosa oral foram positivas para HPV, sendo que os tipos mais frequentemente

encontrados foram: HPV 6/HPV 11 (41,8%); HPV 18 (36%); e HPV 16 (4,6%); destaca-se que múltiplas infecções foram detectadas em 17,4%²¹. Percentuais semelhantes resultaram em outro estudo que avaliou lesões detectadas clinicamente na cavidade oral, das quais 81% foram positivas para o HPV, tendo como genótipos mais frequentes HPV 6 (58,8%), HPV 18 (23,5%), HPV 16 (5,9%), coinfeções HPV 6/18 (23,5%), e 35,3% não puderam ser genotipadas com as técnicas utilizadas no estudo²². O HPV foi igualmente detectado em sete amostras de sêmen entre as 35 pesquisadas, em homens de 27 a 68 anos, o que equivale a uma frequência de 28%²³.

Neste estudo, o genótipo de baixo risco mais frequente foi o HPV 6, e os de alto risco foram os genótipos HPV 16, HPV 18, HPV 31 e HPV 58. Esses dados coincidem, de forma parcial, com os achados já publicados. Uma revisão sistemática com metanálise, realizada por Peder et al.²⁴, verificou dados referentes ao HPV no Brasil, entre os anos de 2006 e 2016, e verificou que os genótipos mais dominantes foram HPV 6 e HPV 11, de baixo risco, com frequências estimadas de 15% e 13%, respectivamente. Referente aos tipos virais de alto risco, a maior prevalência foi do HPV 16, com 54%, e 34% para coinfeções do HPV 16/18²⁴. Os genótipos de HPV 6 e HPV 16, de baixo e alto risco, nessa ordem, também foram os mais predominantes nas realizadas em Alagoas, no Nordeste do Brasil, com amostras obtidas em serviços públicos de citologia e colposcopia²⁵.

No estudo de Wendland et al.⁸, os tipos HPV 6 e HPV 11, considerados de baixo risco, foram igualmente detectados e apresentaram prevalência de 5,6% e 1,4%, respectivamente. Entretanto, o tipo de HPV de baixo risco mais frequente foi o HPV 61 (6%); o de alto risco foram o HPV 52 (7,8%) e, corroborando os achados desta revisão, os tipos HPV 16 (7,5%) e HPV 18 (3,8%).

Para os estudos que levaram em consideração os resultados da citologia, antes da coleta do DNA do vírus, os tipos virais não foram muito distintos dos que já foram apresentados. Entretanto, como genótipos de baixo risco foram o HPV 6, HPV11 e HPV 44, e os de alto risco os HPV 16, HPV 18, HPV 33, HPV 58 e HPV 66.

As estimativas dos genótipos de HPV segundo o resultado de citologia nesta revisão coincidem parcialmente com os achados da literatura. Um estudo que avaliou a prevalência de tipos de HPV em 432 mulheres com lesões cervicais no Sergipe, região Nordeste do Brasil, apresentou 337 pacientes positivas para HPV (78%), sendo que seus genótipos mais frequentes foram HPV 16 (63,4%), HPV 66 (4,6%), HPV 18 (1,6%) e HPV 45 (1,4%), sendo o primeiro o mais frequente em ASCUS e LSIL. Para ASC-H e HSIL, o genótipo mais prevalente foi o HPV 66²⁶. Outro estudo, que correlacionou os dados citológicos e os genótipos de HPV encontrados, demonstrou que o HPV 56 esteve presente em 28,8% das amostras de LSIL,

e o HPV 16 se destacou em amostras de HSIL e carcinoma invasivo, com uma frequência de 37,2% e 66,7%, nessa ordem²⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidencia-se que os artigos selecionados nesta revisão apresentam diferenças em relação à técnica de citologia utilizada, a nomenclatura empregada para classificar os dados relacionados à análise citológica e o número amostral analisado nos estudos. Essas variações influenciam os resultados deste estudo, já que as técnicas de citologia existentes para a realização das pesquisas resultam na diversificação de classificações e de frequências de predomínio do HPV, o que, conseqüentemente, dificulta a comparação direta entre esses dados. Além disso, os artigos recuperados nas buscas que foram analisados trouxeram dados referentes às amostras coletadas, especificamente de mulheres, dificultando uma análise mais minuciosa dos resultados apresentados em relação ao sexo masculino e ao HPV acometido em outras regiões do corpo.

As limitações deste estudo incluem as diferenças e as variações dos *primers* para identificação dos genótipos do HPV utilizados nos artigos incluídos, considerando que determinados *primers* usados que não apresentam sensibilidade para alguns tipos virais específicos. Além disso, uma análise mais detalhada do predomínio de HPV, de acordo com a idade, foi influenciada pela grande diversidade de faixas etárias nos estudos analisados e, principalmente, pela ausência desses dados em grande parte das análises recuperadas na busca.

Houve uma concentração maior de estudos realizados no estado do Rio Grande do Sul, sendo apenas um elaborado no Paraná e nenhum em Santa Catarina. É provável que outra limitação para esta revisão tenha sido a seleção de artigos, que podem não ter sido identificados por meio das estratégias de busca com os termos utilizados. Salienta-se que os artigos selecionados nem sempre trouxeram dados completos e claros, impedindo que a interpretação fosse feita de forma mais aprofundada. Ressalta-se, ainda, que o delineamento de alguns estudos dificultou uma maior estimativa de predominância, haja vista que alguns deles se referem ao número de amostras analisadas e não ao total de pacientes recrutados para o estudo.

A realização de análises sobre a infecção pelo vírus do HPV deve ser estimulada em todo o país, especialmente os que estimem a prevalência, a distribuição dos tipos virais em ambos os sexos e as regiões do corpo mais acometidas. O que ocorre atualmente é que a maioria dos estudos realizados leva em consideração a análise de dados apenas de mulheres que buscam diagnóstico e tratamento por meio das consultas de rotina nos serviços de saúde. Há uma carência de dados sistematizados acerca da incidência e da amplitude dessa

problemática, o que limita as ações e a consolidação de programas de controle do câncer, especialmente o de colo do útero²⁸.

Embora os estudos incluídos possam não representar com total precisão as cidades de todos os estados pertencentes à região Sul do Brasil, os achados desta revisão contribuem para o aumento da compreensão sobre a predominância geral do HPV e os genótipos mais frequentes, além de fornecer as melhores estimativas sobre esse domínio na população da região sul até o momento.

Com a realização desta revisão, foi possível verificar que há uma carência muito grande de estudos sobre a temática, o que permite apenas estimar a prevalência do HPV no Sul do Brasil, não obstante, essa carência não impeça atenção aos números apresentados neste estudo. Quanto aos genótipos de HPV de alto risco detectados nas pesquisas analisadas, há um predomínio de HPV 16, subtipo responsável por grande parte das lesões precursoras que evoluem para câncer de colo do útero. Dados como esses são importantes para mensurar e compreender as pesquisas realizadas, proporcionando melhor planejamento das ações de saúde pública e dos serviços de saúde, de modo a contribuir para a elaboração de melhores estratégias de controle e prevenção da infecção.

COLABORADORES

1. Concepção do projeto, análise e interpretação dos dados: Monique Cezimbra, Lisiane Cervieri Mezzomo e Luciane Noal Calil.
2. Redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual: Monique Cezimbra, Lisiane Cervieri Mezzomo e Luciane Noal Calil.
3. Revisão e/ou aprovação final da versão a ser publicada: Lisiane Cervieri Mezzomo e Luciane Noal Calil.
4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra: Lisiane Cervieri Mezzomo e Luciane Noal Calil.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho FLO, Rodrigues WP, Pereira RSF, Fraga F, Brandão IM. HPV como principal precursor do câncer de colo de útero em adolescentes. Rev Saúde ReAGES. 2018;1(2):23-36.
2. Moura MRP, Costa ACM. Prevalência de HPV em mulheres HIV positivas atendidas no centro de referência em DST. AIDS. Rev Enferm UFPI. 2014;3(2):33-41.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Guia Prático HPV. Brasília (DF): Inca; 2014.

4. Abreu MNS, Soares AD, Ramos DAO, Soares FV, Nunes Filho G, Valadão AF, et al. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. *Ciênc Saúde Colet*. 2018;23(3):849-60.
5. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer*. 2017;12:19.
6. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. Human papillomavirus and related diseases in Americas. Summary Report. [place unknown]: HPV Information Centre; 2021.
7. Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and highlights. *Acta Cytol*. 2019;63(2):159-68.
8. Wendland EM, Villa LL, Unger ER, Magda Domingues C, Benzaken AS, OP-Brazil Study Group. Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: the POP-Brazil Study. *Sci Rep*. 2020;10:4920.
9. Carvalho AMC, Andrade EMLR, Nogueira LT, Araújo, TME. Adesão à vacina HPV entre os adolescentes: revisão integrativa. *Texto Contexto Enferm*. 2019;28:e20180257.
10. 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*. 2020;15(2):e0229154.
11. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Campbell CMP, Goodman MT, Sudenga SL, et al. E Urogen 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*. 2015;136(12):2752-60.
12. Antunes LCM, Prolla JC, Lopes AB, Rocha MP, Fagundes RB. No evidence of HPV DNA in esophageal squamous cell carcinoma in a population of Southern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6598-603.
13. Oliveira GR, Vieira VC, Barral MFM, Döwich V, Soares MA, Gonçalves CV, 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*. 2013;35(5):226-32.
14. Calil LN, Edelweiss MIA, Meurer L, Igansi CN, Bozzetti MC. p16INK4a and Ki67 expression in normal, dysplastic and neoplastic uterine cervical epithelium and human papillomavirus (HPV) infection. *Pathol Res Pract*. 2014;210(8):482-7.

15. Entiauspe LG, Silveira M, Nunes EM, Basgalupp SP, Stauffert D, Dellagostini OA, et al. High incidence of oncogenic HPV genotypes found in women from Southern Brazil. *Braz J Microbiol.* 2014;45(2):689-94.
16. Paesi S, Correa L, Tregnago MC, Mandelli J, Ely MR. Human papillomavirus among women with atypical squamous cells of undetermined significance in southern Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;128(1):23-6.
17. Ruggeri JB, Dell Agnolo CM, Gravena, AAF, Demitto MO, Lopes TCR, Delatorre S, et al. Treatment and Follow-up of Human Papillomavirus Infected Women in a Municipality in Southern Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(15):6521-6.
18. Oliveira GR, Vieira VC, Ávila EC, Finger-Jardim F, Caldeira TDM, Gatti FAA, et al. Human papillomavirus type distribution and HPV16 intratype diversity in southern Brazil in women with and without cervical lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017;112(7):492-8.
19. Jesus SP, Costa ACM, Barcellos RB, Medeiros RM, Silva CMD, Rossetti ML, et al. A high prevalence of human papillomavirus 16 and 18 co-infections in cervical biopsies from southern Brazil. *Braz J Microbiol.* 2018;49(Suppl1):220-23.
20. Vieira RC, Monteiro JSV, Manso EP, Santos MRM, Tsutsumi MY, Ishikawa EAY, et al. Prevalence of type-specific HPV among female university students from northern Brazil. *Infect Agent Cancer.* 2015;10:1-5.
21. Ribeiro MGM, Marcolino LD, Ramos BRA, Trento CL, Araujo KCGM, Silva JRS, et al. Elevated prevalence of high-risk HPV in healthy oral mucosa of users and nonusers of drugs in Northeastern Brazil. *Braz Oral Res.* 2019;33:e031.
22. Ribeiro MGM, Marcolino LD, Ramos BRA, Miranda EA, Trento CL, Jain S, et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral mucosal lesions of patients at the ambulatory of oral diagnosis of the Federal University of Sergipe, Northeastern Brazil. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(1):69-74.
23. Bossi RL, Valadares JBF, Del Puerto HL, Rocha MGL, Braga LC, Sampaio MAC. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in the semen of patients submitted to assisted reproductive technology treatment in a private clinic in Brazil. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23(3):205-9.
24. Peder LD, Silva CM, Boeira VL, Plewka J, Turkiewicz, Consolaro MEL. Association between human papillomavirus and non-cervical genital cancers in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(9):2359-71.
25. Santos Filho MV, Gurgel AP, Lobo CD, Freitas AC, Silva-Neto JC, Silva LA, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV), distribution of HPV types, and risk factors for infection in HPV-positive women. *Genet Mol Res.* 2016;15(2).

26. Serra IGSS, Araujo ED, Barros GS, Santos FLSC, Gurgel RQ, Batista MVA. Prevalence of human papillomavirus types associated with cervical lesions in Sergipe state, Northeastern Brazil: high frequency of a possibly carcinogenic type. *Epidemiol Infect.* 2018;146(9):1184-93.
27. Martins TR, Mendes de Oliveira C, Rosa LR, de Campos Centrone C, Rodrigues CLR, Villa LL, et al. HPV genotype distribution in Brazilian women with and without cervical lesions: correlation to cytological data. *Virol J.* 2016;13(1):138.
28. Ayres ARG, Silva GA. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. *Rev Saúde Pública.* 2010;44(5):963-74.

Recebido: 29.3.2021. Aprovado: 26.9.2022.