

# Alterações provocadas pelo papilomavírus humano nos exames citopatológicos em um laboratório escola da Pontifícia

## Universidade Católica de Goiás

### *Changes caused by human papillomavirus in citopathologic exams of a school laboratory of the Pontifical Catholic University of Goiás*

Andressa dos Santos Camargo<sup>1</sup>, Uander Coelho Lima<sup>1</sup>, Andrea Alves Ribeiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC) Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas. Avenida Universitária, 1440- Setor Leste Universitário, 74605-010-Goiânia, GO Brasil.

**Resumo:** o papilomavírus humano (HPV) é o agente etiológico do câncer do colo uterino. O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de alterações citológicas sugestivas de infecção pelo HPV, nos exames citopatológicos realizados no Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (LC-PUC-GO). Este foi um estudo quantitativo descritivo utilizando fichas de requisição dos exames citopatológicos encaminhados ao LC-PUC-GO. As variáveis foram categorizadas no programa Excel 2013 e utilizou-se o programa Epi Info™ versão 7 para avaliação entre as variáveis. Foram divididos em dois grupos etários ( $\leq 40$  e  $>40$ ) estratificado em menos graves: *Atypical squamous cells of undetermined significance e low grade squamous intraepithelial lesion* (ASC-US e LSIL), e mais graves: *Atypical squamous cells of undetermined significance cannot exclude high grade squamous, intraepithelial lesion; High grade squamous intraepithelial lesion; Atypical glandular cells not otherwise specified; Atypical endocervical cells* (ASC-H, HSIL, AGC-SOE, AGC-NEO e Adenocarcinoma), para o cálculo do Odds Ratio (OR), com intervalo de confiança (IC) 95% e significância  $p < 0,05$ . Do total de 1.075 exames citológicos, a média de idade foi 42 anos. A faixa etária mais prevalente foi de 30 a 39 anos 25,12%. Nos exames citopatológicos foram observados 6,88% de anormalidades citológicas, sendo ASC-US 32% (24/74), ASC-H 25% (19/74), LSIL 18% (14/74), AGC-SOE/AGC-NEO 13% (10/74), HSIL 8% (6/74) e 1% (1/74) adenocarcinoma invasor. As anormalidades citológicas foram 1,86%, de 30 a 39 anos, seguida de 40 a 49 anos 1,58% e 14 a 19 anos 0,93%. Houve uma associação significativa entre  $\leq 40$  anos e as lesões menos graves OR: 4,03 (IC: 95%: 1,34-12,40  $p=0,04$ ). As anormalidades podem ser corroboradas por mudanças de hábitos sexuais principalmente no início da atividade sexual precoce. O câncer do colo uterino pode ser prevenível através da vacina anti-HPV e do exame citopatológico que auxilia na detecção e tratamento das lesões precocemente.

**Palavra-chave:** Papilomavírus humano. Efeito Citopático. Exames Citopatológicos.

**Abstract:** human papillomavirus (HPV) is the etiologic agent of cervical cancer. The objective of this study was to estimate the prevalence of cytological alterations suggestive of HPV infection in the cytopathological examinations carried out in a school laboratory in Goiás. This was a descriptive quantitative study using the records of requisition of cytopathological exams sent to the Clinical Laboratory of the Pontifical Catholic University of Goiás. Variables were categorized in the Excel 2013 program and the Epi Info™ version 7 program was used for evaluation between the variables. They were divided into two age groups ( $\leq 40$  and  $> 40$ ) stratified into less severe: *Atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesion* (ASC-US and LSIL), and more severe: *Atypical squamous cells of undetermined significance cannot exclude high grade squamous, intraepithelial lesion; High grade squamous intraepithelial lesion; Atypical glandular cells not otherwise specified; Atypical endocervical cells* (ASC-H, HSIL, AGC-SOE, AGC-NEO and Adenocarcinoma), for the Odds Ratio (OR), with a 95% confidence interval (CI) and significance  $p < 0.05$ . Of the total of 1,075 cytological exams, the mean age was 42 years. The most prevalent age group was 30 to 39 years 25.12%. In the cytopathological examinations, cytological abnormalities were observed: ASC-US 32% (24/74), ASC-H 25% (19/74), LSIL 18% (14/74), AGC-SOE/AGC-NEO 13% (10/74), HSIL 8% (6/74) and 1% (1/74) invasive adenocarcinoma. The cytologic abnormalities were 1.86%, from 30 to 39 years, followed by 40 to 49 years 1.58% and 14 to 19 years, 0.93%. There was a significant association between  $\leq 40$  years and the less severe lesions OR: 4.03 (CI: 95%: 1.34-12.40  $p = 0.04$ ). Abnormalities can be corroborated by changes in sexual habits mainly at the onset of early sexual

DOI 10.18224/evs.v45i1.6047

Autor correspondente: andrea.ribeiro3@gmail.com



Este artigo está licenciado com uma Licença Creative Commons. Atribuição Sem Derivações 4.0 CC BY-NC-ND.

activity. Cancer of the cervix is preventable through cytopathological examination that assists in the detection and treatment of lesions early.

**Keywords:** *Human Papillomavirus. Cytopathic Effect. Pap smears.*

## Introdução

A infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) é considerada a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum entre homens e mulheres, principalmente em adolescentes e jovens com vida sexual ativa<sup>1</sup>. O HPV é o agente etiológico do câncer do colo uterino<sup>2</sup>. No Brasil é considerado o terceiro mais frequente entre as mulheres, exceto o câncer de pele não melanoma, atrás do câncer de mama e do colorretal. A estimativa para o ano de 2016 foi de 16.340 novos casos. O estado de Goiás obteve estimativa de 600 casos e a capital Goiânia 70 casos para cada 100 mil mulheres<sup>3</sup>.

O HPV é um vírus que possui DNA de fita dupla, com cerca de oito mil pares de base, contém estrutura icosaédrica, possuindo de 50 a 60nm de diâmetro e não apresenta envelope lipídico<sup>4,5</sup>, sendo classificado pelo Comitê Internacional de Taxonomia dos Vírus (ICTV) como da família *Papillomaviridae*, do gênero *Alphapapillomavirus*. As espécies ou grupos com grande relevância e que estão associadas à infecção pelo HPV são as espécies alpha 9 e alpha 7, sendo alpha 9 o HPV 16 e alpha 7 o HPV 18 que são considerados os mais oncogênicos. A espécie alpha 10, sendo o HPV 6 e 11, apresentam tropismo pelo epitélio genital e são responsáveis pelas verrugas genitais<sup>6</sup>.

O genoma do HPV é constituído por seis genes que vão se expressar precocemente, denominados, genes E (do inglês: *Early*), na qual a região E é formada pelos genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7. Dentre esses, o E1 está relacionado com a replicação viral, E2 transcrição e replicação, E4 maturação viral e alteração da matriz intracelular. O E5 correlaciona-se com a proliferação celular, E6 e E7 estão envolvidos na transformação celular e carcinogênese. As oncoproteínas E6 e E7 são responsáveis pela indução e manifestação da transformação fenotípica das células, particularmente pela inativação do controle do ciclo celular e mecanismos de morte celular programada. O gene E6 inativa o produto do gene p53, que é um supressor de tumor, via proteína celular E6-AP e da mesma maneira, o produto do gene E7, inibe o produto do gene do retinoblastoma (pRb)<sup>6,7</sup>.

O genes L (do inglês: *Late*) são as proteínas L1

e L2 que codificam duas proteínas estruturais do capsídeo viral e ainda, uma região não codificadora, regulatória conhecida como Long Control Region (LCR) contém a origem de replicação (ORF) e sítios de ligação para a maioria dos promotores de transcrição<sup>6,7</sup>.

Atualmente, existe mais de 200 diferentes genótipos de HPV. Aproximadamente 40 tipos de HPV são conhecidos por infectar o trato genital feminino, quinze dos quais (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) são divididos de acordo com seu potencial oncogênico em HPV de alto risco (HR-HPV). Os demais em baixo risco (LR-HPV) (6, 11, 28, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 86, 87 e 89, ou provável/possível HR-HPV (pHR-HPV) (68, 26, 53, 66, 82, 70, 67 e 73)<sup>8</sup>.

O HPV é um organismo intracelular obrigatório, que afeta as células se instalando no núcleo, de forma episossomal, ou seja, não integrado no genoma do hospedeiro, impedindo a maturação e diferenciação celular. Após sua penetração, o vírus inicia seu ciclo biológico, as partículas virais distribuem seu DNA viral entre duas células filhas, sendo que uma delas inicia o processo de diferenciação e maturação, enquanto a outra permanece na camada basal, como reservatório do DNA viral<sup>9</sup>.

Histologicamente, as neoplasias intraepiteliais cervical (NIC) são classificadas de acordo com a atipia encontrada em NIC I, encontrado em células proliferativas indiferenciadas que ocupam o terço inferior do epitélio e se limita a camada superficial, ocorrendo a maturação e a diferenciação anormal; NIC II, as células proliferativas indiferenciadas ocupam dois terços da superfície epitelial e NIC III, onde todo o epitélio é ocupado pelas células proliferativas<sup>10</sup>.

As alterações citomorfológicas associadas ao efeito citopático da infecção pelo HPV são: a presença de células com escavações irregulares ao redor do núcleo (coilocitos), caracterizando o efeito citopático provocado pelo HPV (coilocitose); citomegalia; multinucleação; hiperchromasia; paraqueratose atípica; contorno irregular da membrana nuclear; halo perinuclear. O efeito citopático mais observado na infecção viral é a coilocitose, que são observadas, principalmente nas camadas superiores

do epitélio, sendo classificadas histologicamente como NIC I, entretanto há indicações que pelo menos metade dos casos pode ocorrer em NIC II e NIC III<sup>11,12</sup>.

A infecção pelo HPV é detectada através de exames de biologia molecular, as técnicas identificam o vírus mesmo em pacientes assintomáticas. Portanto, são úteis na identificação do HPV, auxiliando no monitoramento e tratamento das lesões precursoras do câncer do colo uterino. O diagnóstico laboratorial é baseado nas seguintes técnicas: hibridizações moleculares de ácidos nucleicos, tipo *Southern Blot*, captura de híbridos, hibridização *in situ* e reação em cadeia de polimerase (PCR) e possuem uma sensibilidade de 95 a 97%<sup>13</sup>.

A infecção pelo HPV persiste por 10 a 20 anos, de evolução lenta, provocando as *low grade squamous intraepithelial lesion* (LSIL), *High grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL) que são consideradas lesões precursoras até o aparecimento do carcinoma invasor<sup>9,14</sup>. O câncer do colo uterino pode ser prevenível através da realização do exame citopatológico que auxilia na detecção e tratamento das lesões precocemente, sendo fundamental para prevenção e redução da mortalidade para este tipo de câncer<sup>15</sup>.

O Ministério da Saúde preconiza a realização do exame citológico como método de rastreamento em mulheres com idade entre 25 e 64 anos e as que já iniciaram atividade sexual. É necessária a realização a cada três anos, após dois resultados adequados consecutivos negativos<sup>16,17</sup>. As vantagens do exame citopatológico consiste no fato de ser um teste de fácil realização e pouco invasivo, além de ser considerado de baixo custo<sup>18</sup>. Uma medida profilática contra o HPV é a vacina, que cobre os sorotipos 6,11,16 e 18, sendo recomendado para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos.<sup>19</sup>

O presente estudo teve como objetivo estimar a prevalência de alterações citológicas sugestivas de infecção por HPV, nos exames citopatológicos realizados em um laboratório escola de Goiás.

## Metodologia

Este foi um estudo quantitativo descritivo, utilizando as fichas de requisição dos exames citopatológicos de amostras cervicovaginais de mulheres encaminhadas ao Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (LC-PUC-GO) situado na cidade de Goiânia, Goiás, constituído por usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) Atendida nas Unidades da Atenção Bá-

sica à Saúde (UABS) no município de Goiânia, Goiás no ano de 2016. Sendo estratificado por faixa etária em 14-19 anos, 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 40-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos e 80-90 anos<sup>20</sup>. O projeto foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, segundo o protocolo número 1.137.626.

Os resultados citopatológicos estavam classificados de acordo com a Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais, baseada nos critérios citomorfológicos do Sistema de Bethesda<sup>21</sup> Lesões menos graves: ASC-US (*Atypical squamous cells of undetermined significance*); LSIL (*Low grade squamous intraepithelial lesion*); Lesões mais graves: ASC-H (*Atypical squamous cells of undetermined significance cannot exclude high grade squamous, intraepithelial lesion*); HSIL (*High grade squamous intraepithelial lesion*); AGC-SOE (*Atypical glandular cells not otherwise specified*); AGC-NEO (*Atypical endocervical cells*) e adenocarcinoma<sup>22</sup>. Os resultados diagnosticados como insatisfatórios foram excluídos da pesquisa, pois, sua amostragem não interferiria nas análises estatísticas.

Para análise dos dados, as variáveis foram coletadas e organizadas em um banco de dados, no programa Excel 2013. Posteriormente, os dados foram tabulados utilizando o programa estatístico Epi Info<sup>TM</sup> versão 7. Para avaliação da associação entre as variáveis foram divididos dois grupos etários ( $\leq 40$  e  $> 40$ ) baseando-se na média de idade das pacientes e estratificado em menos graves (ASC-US e LSIL) e mais graves (ASC-H, HSIL, AGC-SOE/NEO e Adenocarcinoma). Foi realizado o cálculo do Odds Ratio (OR), considerando um intervalo de confiança (IC) de 95% e o valor de significância adotado como referência foi  $p < 0,05$ .

## Resultados

Um total 1.075 laudos satisfatórios de exames citopatológicos, de mulheres com idade acima de 14 anos analisadas no Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, foram incluídos no estudo. A faixa etária variou de 14 a 87 anos com a média da idade de 42 anos. A idade mais frequente de mulheres que realizaram o exame citopatológico foi de 30 a 39 anos, 25,11% (270/1075), seguido respectivamente de 40 a 49 anos, apresentando um percentual de 23,06%

(248/1075), 50-59 anos, com 18,04% (194/1075) e 20-29, com 16,19% (174/1075) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Distribuição da faixa etária das mulheres que realizaram o exame citopatológico no Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia no ano de 2016

Faixa etária (anos)	n	%
14 – 19	54	5,02
20 – 29	174	16,19
30 – 39	270	25,11
40 – 49	248	23,06
50 – 59	194	18,04
60 – 69	110	10,26
70 – 79	23	2,13
80 – 90	2	0,19
Total	1.075	100

Fonte: Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Dentre os 1.075 exames citopatológicos realizados, 6,88% (74/1075) apresentaram anormalidades citológicas. A faixa etária com anormalidade citológica mais prevalente foi de 30 a 39 anos apresentaram um percentual de 1,86% (20/74), seguido respectivamente de 40-49 anos, com 1,57% (17/74) e 20-29 anos, com 1,21% (13/74). Dessas a mais frequente foi de ASC-US 32% (24/74), seguido respectivamente de ASC-H 25% (19/74), LSIL 18% (14/74), AGC-SOE/NEO 13% (10/74), HSIL 8% (6/74) e 1 caso 0,09% (1/74) de adenocarcinoma invasor (Tabela 2).

**Tabela 2.** Prevalência de anormalidades citológicas de acordo com a faixa etária de mulheres que realizaram o exame citopatológico no Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia no ano 2016

Faixa Etária	Negativos		ASC-US		LSIL		ASC-H		HSIL		AGC SOE/NEO		Adenocarcinoma		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
14–19	44	4,09	2	0,19	5	0,46	2	0,19	0	0	1	0,09	0	0	54	5,02
20–29	161	14,98	7	0,65	4	0,37	2	0,19	0	0	0	0	0	0	174	16,19
30–39	250	23,25	7	0,65	4	0,37	4	0,37	2	0,19	3	0,28	0	0	270	25,12
40–49	231	21,49	3	0,28	1	0,09	6	0,55	3	0,28	4	0,37	0	0	248	23,07
50–59	183	17,02	4	0,37	0	0	4	0,37	1	0,09	2	0,19	0	0	194	18,05
60–69	109	10,14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,09	110	10,23
70–79	21	1,95	1	0,09	0	0	1	0,09	0	0	0	0	0	0	23	2,13
80–90	2	0,19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,19
Total	1.001	93,12	24	2,23	14	1,30	19	1,77	6	0,56	10	0,93	1	0,09	1.075	100

Legenda: \* ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H: Atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL: Low grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High grade intraepithelial lesion; AGC-SOE: Atypical glandular cells not otherwise specified; AGC-NEO: Atypical endocervical cells.

Fonte: Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

A Tabela 3 demonstra uma associação estatisticamente significativa entre a faixa etária e as anormalidades citológicas. As mulheres  $\leq 40$  anos demonstraram maior chance de serem diagnosticadas com anormalidades citológicas se comparado às mulheres acima de 40 anos de idade OR 1,67 (IC 95%: 1,01 -2,78  $p < 0,03$ ).

**Tabela 3.** Associação entre as anormalidades citológicas em dois grupos etários

Idade	Anormalidades Citológicas		OR	IC	p
	Presente	Ausente			
$\leq 40$	45	482			
$>40$	29	519	1,67	1,01-2,78	0,03
Total	74	1001			

Fonte: Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Em relação à gravidade das anormalidades citológicas houve uma associação estatisticamente significativa entre a idade  $\leq 40$  anos e as lesões menos graves OR: 4,03 (IC: 95%: 1,34-12,40  $p=0,04$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Prevalência das lesões menos graves e mais graves por faixa etária dos resultados citopatológicos realizados no Laboratório Clínicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia no ano de 2016

Idade	Menos graves	Mais graves	Total	O I P	R C
$\leq 40$	29	16	45		4,03
$>40$	9	20	29	1,34 -	
Total	38	36	74		12,40 0,04

Fonte: Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

## Discussão

Um total de 1.075 mulheres foram incluídas no estudo. A média da idade foi de 42 anos (14-90). A idade mais frequente de mulheres que realizaram o exame citopatológico foi de 30 a 39 anos (25,11%). Segundo o estudo de Batista et al.,<sup>23</sup> foi encontrado uma média de mulheres que realizaram o exame citopatológico de 33 anos, onde a maioria das pacientes apresentaram faixa etária entre 20 e 39 anos (57,6%), sendo que 6,6% eram adolescentes menores de 20 anos de idade, indicando uma maior prevalência de mulheres que realizaram o exame citológico em idade sexualmente ativa.

Neste estudo, a prevalência de anormalidades foi mais frequente em mulheres de 30-39 anos (1,86%), seguido de mulheres com 40-49 (1,57%) e mulheres entre 20-29 (1,21%) respectivamente. A prevalência de ASC-US foi de 2,23%, seguido de ASC-H com 1,77%, LSIL 1,30%, HSIL 0,53% AGC-SOE/NEO 0,93% e adenocarcinoma 0,09%. Estes resultados são similares ao estudo de Stolnicu et al.,<sup>24</sup> que observaram as anormalidades citológicas com maior prevalência na idade de 30 a 39 anos com 38,7%, seguido da faixa etária de 40-49 com 20%. Dentre elas ASC-US foi de 2,6%, seguido de ASC-H 1%, seguido de LSIL 0,8%, HSIL 0,9%, AGC 0,4% e adenocarcinoma 0,04%

De acordo com o Monitoramento Interno de Qualidade, os índices que avaliam a qualidade da presença de ASC devem ser no máximo de 4% a 5% de todos os exames que são classificados como ASC e para os diagnósticos de HSIL um índice de até 2%. Os valores que estiverem superiores devem ser verificados e podem ser úteis para a orientação de reciclagem junto aos profissionais do laboratório<sup>25</sup>. Neste estudo demonstra que os indicadores de qualidade estavam dentro dos padrões estabelecidos.

Em relação às anormalidades citológicas e faixa etária, houve uma associação estatisticamente significativa entre a idade menor ou igual há 40 anos e as lesões menos graves OR: 4,03 (IC: 1,34-12,40  $p=0,04$ ). No estudo de Ryu et al.,<sup>26</sup> encontraram mulheres jovens com lesões menos graves, nas mulheres de 21 a 24 anos 10% foram diagnosticadas como ASC-US, seguido de 6,1% de LSIL. Esse achado se deve a mudanças nos hábitos sexuais e fatores biológicos.

Neste estudo a prevalência de anormalidades citológicas em mulheres jovens de 14-19 anos foi de 5,02%, sendo ASC-US 0,19% e LSIL 0,46%. As anormalidades provocadas pelo HPV, ASC-US e LSIL são comuns em adolescentes aparecendo logo após o início da atividade sexual. Existem evidências que 90% das infecções por HPV em adolescentes com anormalidade LSIL regridem dentro de 3 anos. Porém, dentro deste grupo, 55% que não desenvolvem a infecção inicial do HPV, podem desenvolver uma infecção tardia dentro de 3 anos. Quando confirmado histologicamente como NIC II, geralmente ocorrem 60% de regressão. O NIC 3 é geralmente insignificativo, pois quase não é encontrado em adolescentes. Em mulheres de 20 a 24 anos a progressão de NIC III para o câncer uterino é de 0,5%,



aumentando ao longo da vida aproximadamente 10% ao ano em mulheres com idade mais avançada<sup>28</sup>.

Segundo Montavo et al.,<sup>27</sup> foi observado uma prevalência de anormalidades citológicas de 2,5% (5/200), sendo dois casos de ASC-US (2/200), e três casos de LSIL (3/200). As mulheres mais jovens (18-22 anos) tiveram mais riscos de infecção pelo HPV do que as mulheres de 22-25 anos, devido à idade da primeira relação sexual e uma correlação de mulheres sexualmente ativa com 18 anos. A prevalência do HPV depende da idade com um pico abaixo de 25 anos e um segundo pico em mulheres ao longo da idade 55 anos (por mudanças de hábitos sexuais, hormonais que refletem na microbiota que tende a se inverter)<sup>28</sup>. A prevalência de infecção em mulheres que iniciaram as atividades sexuais precocemente são mais susceptíveis em desenvolver lesões de alto grau. De acordo com a história natural do câncer do colo uterino, mulheres com 5 anos ou mais desde a primeira relação sexual foi associado ao HSIL. Por outro lado, o câncer cervical é muito raro em mulheres menos de 25 anos<sup>29</sup>.

A prevalência de mulheres brasileiras com citologia normal é estimada em 14,5%. Foi observado no Brasil entre 2003 e 2012 uma diminuição nas taxas de mortalidade do câncer uterino em mulheres com mais de 40 anos, assim em mulheres jovens as taxas de mortalidade são muito baixas, devido às melhorias dos rastreios citológicos<sup>30</sup>. Nos Estados Unidos com a implantação do exame citológico a taxa de mortalidade abaixou mais de 70%<sup>28</sup>.

Diante do exposto, as anormalidades citológicas foram encontradas em mulheres entre 30 a 39 anos, no entanto, vale ressaltar a prevalência em todas as faixas etárias. O que reflete a infecção pelo HPV em mulheres sexualmente ativas. É importante ressaltar o exame citopatológico como método de rastreamento e detecção das lesões precursoras do câncer do colo uterino. Assim, destacam-se os incentivos de programas de saúde pública para conscientização da população alvo com a campanha da vacinação anti-HPV e aumentar a cobertura do rastreamento, já que esse é mais acessível que exames moleculares, visando à redução dos casos e da mortalidade por câncer do colo uterino.

## Referências

1. SÁ, I. M., SILVA, T. M., ALMEIDA, D., VIEIRA, B., LIMA, T., CONDE C., TEIXEIRA, M., LIMA, J. & OLIVEIRA, T. 2015. Sexually transmitted diseases and risk factors in adolescent and young girls from a youth attendance center. *Nascer e Crescer- Birth and Growth Medical Journal* 24:64-9.
2. WALBOOMERS, J. M., JACOBS, M. V., MANOS M. M., BOSCH, F. X., KUMMER, J. A., SHAH, K. V., SNIJDERS, P. J., PETO, J., MEIJER, C. J. & MUÑOZ, N. 1999. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal Pathology* 189:12-9.
3. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSE ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). *Estimativa 2016. Incidência de câncer de colo uterino no Brasil*. Acessado em 24/08/2017. Disponível em: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br).
4. ROSA, D. I. M., MEDEIROS, R. L., ROSA, D. D., BOZZETI, C. M., SILVA, R. F. & SILVA, R. B. 2009. Papilomavírus Humano e neoplasia cervical. *Cadernos de Saúde Pública* 25: 953-964.
5. BUCK, C. B., CHENG, N. & THOMPSON, C. D. 2008. Arrangement of I2 within the papillomavírus capsid. *Journal of Medical Virology* 82:5190-7.
6. DOORBAR, J., QUINT, W., BANKS L, BRAVO, I. G., STOLER, M., BROKER, TR. & STANLEY., M. A. 2012. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine* 30:55-70.
7. MCBRIDE, A. A. 2017. Oncogenic human papillomaviruses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B. Biological Sciences* 19:1732-1737.
8. BOUMBA, A. M. L., MICHOU, Z., MOUALLIF, M., ATTALEB, M., MZIBRI, E. M. HILALI, L., MOUKASSA, D. & ENNAJI, M. M. 2015. Human papillomavirus genotypes distribution by cervical citologic status among women attending the general hospital of loandjili, pointe-nore. Southwest congo (brazaville). *Journal of Medical Virology* 87:1769-1776.
9. CARDOSO, M. M. E. 2012. *Aspectos históricos, fisiopatológicos e preventivos da infecção por papillomavírus humano-HPV*. Especialização em Atenção Básica e Saúde da Família. Universidade Federal de Minas Gerais.173p.

10. LAX, S. 2011. Histopathology of cervical precursor lesions and cancer. *Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica et Adriatica* 20:125-133.
11. WRIGHT, T. C. 2006. Pathology of HPV infection at the cytologic and histologic levels: Basis for a 2-tiered morphologic classification system. *Journal Gynecology and Obstetrics* 94:22-31.
12. SOUSA, A. N. L., ALVES, R. R., MARTINS, M. R., BARROS, N. K., RIBEIRO, A. A., ZEFERINO, L. C., DUFLOTH, R. M., & RABELO-SANTOS, S. H. 2011. Cytopathic effects of human papillomavirus infection and the severity of cervical intraepithelial neoplasia: A frequency study. *Diagnostic Cytopathology* 40:871-5.
13. SILVA, E. R., MACÊDO, F. L. S., SOARES, L. R. C., ROSAL, V. M. S., CARVALHO, N. A. L. & ROCHA, M. G. L. 2015. Diagnóstico molecular do HPV por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase. *Femina* 43:181-184.
14. BERNARD, U. H., BURK, D. R., CHEN, Z., DOORSLAER, V. K., HAUSEN, Z. H & VILLIERS, M. E. 2010. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 401:70-79.
15. SILVA, D. M. S. D., SILVA, N. M. A., BRITO, O. M. L., GOMES, L. R. S., NASCIMENTO, B. S. D. D. M. & CHEIN, C. D. B. M. 2014. Rastreamento do câncer de colo de útero no Estado do Maranhão, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* 9:1163-1170.
16. BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA. DIVISÃO DE DETECÇÃO PRECOCE E APOIO À ORGANIZAÇÃO DE REDE. DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO. INCA 2017. [Acessado em 02/08/2017]. Disponível em [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)
17. DERCHAIN, S., TEIXEIRA, J. C., ZEFERINO, L. C. 2016. Organized, Population-based Cervical Cancer Screening Program: It Would Be a Good Time for Brazil Now. *Revista Brasileira Ginecologia e Obstetricia* 38:161-163.
18. MICHALAS, S. P. 2000. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883–1962) A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *European Journal of Obstetrics & Gynecology* 90:135-138.
19. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Campanha contra o HPV. [Acessado em 03/11/2017]. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br>.
20. SIQUEIRA, M. L. B.; CINTRA, A. C. F.; SANTOS, J. P. C.; MARTINS, P. D.; RIBEIRO, A. A.; TAVARES, S. B. N.; PASSOS, X. S. & ALCANTARA, K. C. 2012. Resultados citopatológicos de mulheres que realizaram exame do colo do útero em um laboratório escola da Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO: estudo de prevalência. *Journal Health Science Institute* 30:01-204.
21. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSE ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Coordenação geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. 2012. Nomenclatura brasileira para laudos citológicos cervicais. [Acessado em 16/09/2017]. Disponível em [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/nomenclatura\\_laudo\\_cervical.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/nomenclatura_laudo_cervical.pdf).
22. NAYAR, R.; WILBUR, D. C. 2014. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Springer International Publishing, 89p.
23. BATISTA, S. L. M., CINTRA, F. C. A., SANTOS, C. P. J., MARTINS, D. P., RIBEIRO, A. A., TAVARES, N. B. S., PASSOS, S. X ; ALCANTARA, C. K. 2012. Resultados citopatológicos de mulheres que realizam exame do colo do útero em um laboratório escola da Universidade Federal de Goiás, Goiânia-Go. *Journal of the Health Science Institute* 30:201-5.
24. STOLNICU, S., MUSCA, S., MICU, D., MICU, L., MOLDOVAN, C. & PUSCASIU, L. 2014. Prevalence of abnormal Pap smears in a consecutive and previously unscreened population in Romania. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 124:156-159
25. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Ministério da Saúde. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. 2012. Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia. 163p.

26. RYU, K., LEE, S., MIN, K., HONG, H. J., SONG, Y. J., LEE, K. J. & LEE, W. N. 2016. Management of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance or Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Uterine Cervix With Human Papilloma Virus Infection Among Young Women Aged Less Than 25 Years. *Diagnostic Cytopathology* 44:959-953.
27. MONTALVO, M. T., LOBATO., VILLANUEVA, H., BORQUEZ, C., NAVARRETE, D., ABARCA, J. & CALAF, G. M. 2011 Prevalence of human papillomavirus in university young women. *Oncology Letters* 2:701-706.
28. MOSCICKI, A. B & COX J. T. 2010. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM). Symposium on management of cervical abnormalities and young women. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 14:73-80
- 29- XAVIER-JUNIOR, J. C. C., DUFLOTH, R. M., VALE, D. B., LIMA, M. T. & ZEFERINO, L. C. 2017 Early Age at First Sexual Intercourse is Associated with Higher Prevalence of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL) *Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia* 39:80-85.
30. VALLE, B. D., SAUVAGET, C., MUWONGE, R., FERLAY, J., ZEFERINO C. L & MURILLO, R. 2016. Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil. *Cancer Causes Control* 27:889-896.