

Fatores de Risco Associados ao Câncer de Colo do Útero Induzido pelo *Papilomavirus Humano*: uma Revisão Integrativa

Risk Factors Associated with Human Papillomavirus Induced Cervical Cancer: an Integrative Review

Daniela Kist Busnardo¹, Gislaine Francieli da Silva¹, Ariana Centa¹, Claudriana Locatelli^{2*}

RESUMO

A infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV) é um problema de saúde pública associado ao câncer de colo do útero, principalmente em países em desenvolvimento. Diante da complexidade de fatores que podem estar associados à progressão da doença, objetivou-se realizar uma revisão integrativa que sintetize os principais fatores de risco. A análise dos artigos selecionados mostra que os principais fatores de risco para a infecção pelo HPV são o uso prolongado de método contraceptivo hormonal, início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros ao longo da vida e a associação destes fatores ao tabagismo. Além disso, uma dieta pobre em antioxidantes e com alto grau glicêmico, tabagismo e doença intestinal inflamatória, são determinantes na evolução de pacientes HPV positivas para lesões de colo do útero, incluindo o câncer.

Palavras-chave: Tabagismo; Contraceptivo Hormonal; Dieta; Infecção por HPV.

ABSTRACT

Human Papillomavirus (HPV) infection is a public health problem associated with cervical cancer, especially in developing countries. Given the complexity and the factors that may be associated with the disease progression, aimed with the present study make an integrative review that summarizes the main risk factors. Analysis of selected articles showed that the prolonged use of the hormonal contraceptive methods, early onset of sexual activity, multiple partners and the association with smoking, are the main risk factors for HPV infection. In addition, antioxidants low diet and with a high glycemic level, smoking and inflammatory bowel disease, are determinant factors in the evolution of positive HPV patients in cervical disease, including cancer.

Keywords: Smoking; Hormonal Contrceptive; Diet; HPV Infection.

¹ Universidade Alto Vale do Rio do Peixe

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, os casos de câncer devem aumentar 81% nos países pobres até 2040, devido ao crescente aumento da desigualdade socioeconômica, mostrando ser um importante fator determinante no desenvolvimento de alguns tipos de câncer (OMS, 2020). Entre os tipos de câncer que parecem ter relação direta com o estilo de vida e fatores socioeconômicos, encontra-se o câncer de colo do útero, o qual, representa um grave problema de saúde pública nos países da América Latina (KASAMATSU et al., 2019; TORRES-POVEDA et al., 2019).

Segundo o IARC (2020), 85% dos casos de câncer de colo do útero ocorrem em países menos desenvolvidos e a mortalidade por esse câncer varia em até 18 vezes entre essas diferentes regiões do mundo.

Nos dias atuais, sabe-se que, o câncer de colo do útero apresenta relação direta com a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), o qual é conhecido por provocar lesões como o condiloma acuminado, do grego *kondilus* (tumor redondo) e do latim *acuminare* (pontudo), conhecido popularmente como crista de galo ou verruga (BURNES et al., 2020).

Apesar das evidências mostrarem que a presença única do vírus HPV não é suficiente para o desenvolvimento do câncer de colo do útero, pesquisas confirmam a participação deste agente como o indutor de lesões denominadas HPV induzidas, ou seja, como agente responsável pelo surgimento de tumores benignos e malignos, incluindo o colo do útero, a região anogenital e a cavidade oral (CARVALHO, 2012). Estas lesões podem se apresentar de três formas: clínica, subclínica e latente.

A infecção por HPV é uma das Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) mais prevalentes e incidentes na população, sendo de suma importância o seu conhecimento e a percepção sobre o HPV. Assim, é possível delinear ações educativas e preventivas adequadas para impactar na melhoria da qualidade de vida na sociedade. Segundo Rodrigues et al. (2019), são necessárias atitudes de promoção da saúde e autocuidados, conscientizando sobre os fatores de risco para o câncer de colo uterino.

Apesar da infecção pelo vírus HPV ser condição essencial para o início do desenvolvimento das lesões e/ou câncer, esta não é a única condição de risco. Fatores como tabagismo, multiplicidade de parceiros sexuais, início precoce da vida sexual, multiparidade, uso de anticoncepcionais hormonais, condições de higiene, vacinação

contra HPV e nutrição parecem estar envolvidos na gênese da patologia, ou seja, o desenvolvimento de câncer de colo do útero e suas lesões precursoras é um evento extremamente complexo e não totalmente definido (IARC, 2020).

Diante da complexidade de fatores que podem estar associados ao desenvolvimento do câncer de colo do útero e a falta de revisões que abranjam este tema, buscou-se realizar uma revisão integrativa que relate sobre os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de lesões HPV induzidas incluindo o câncer de colo do útero.

METODOLOGIA

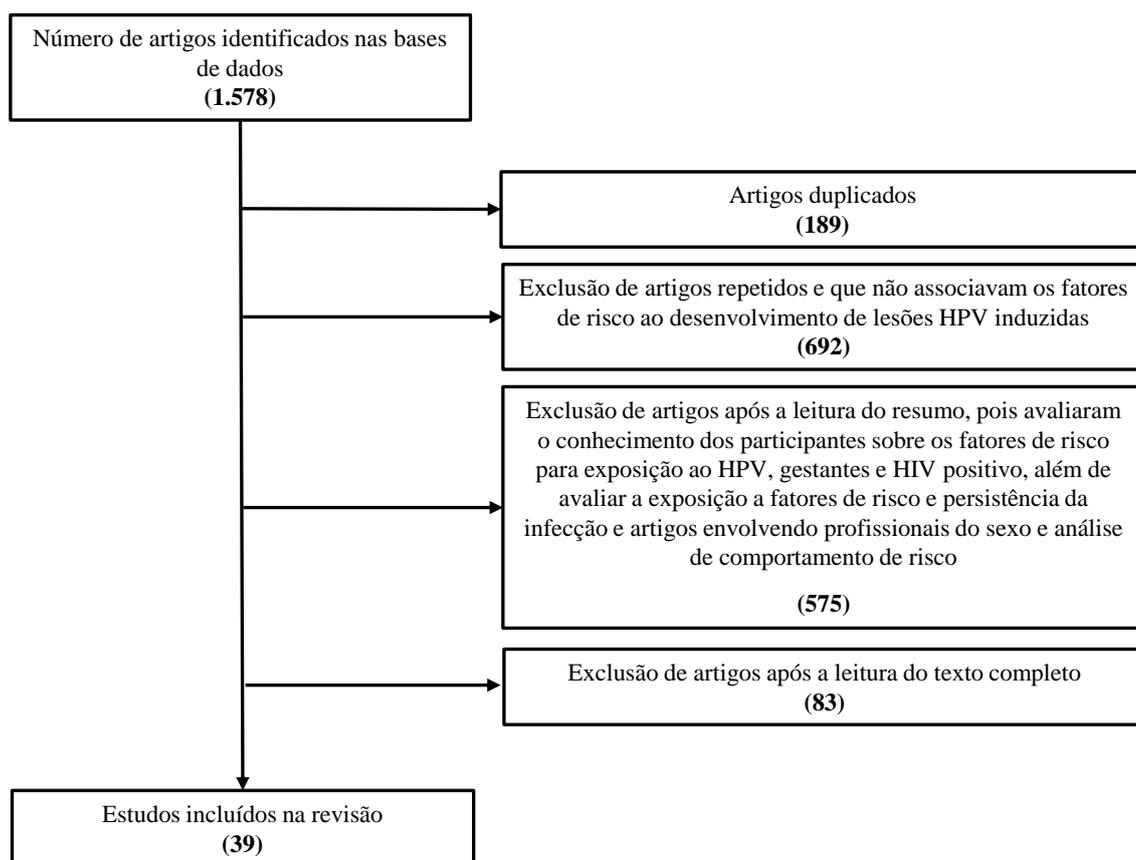
Trata-se de uma revisão integrativa segundo Galvão, Mendes e Silveira (2008), realizada nos meses de novembro e dezembro de 2021, por meio da aquisição de dados científicos das plataformas Scientific Electronic Library Online (Scielo), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) que inclui LILACS, MEDLINE, MEDCARIB, OPAS/OMS, PAHO e WHOLIS e PubMed, sendo utilizados somente os artigos publicados na íntegra entre os anos de 2011 e 2021, nos idiomas português e inglês. Para a busca sistemática e as definições dos descritores, optou-se por utilizar os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Dessa maneira, os termos encontrados para a realização desta pesquisa foram testados e por fim chegou-se a seguinte combinação nos idiomas português e inglês: “papilloma vírus” OR HPV AND “câncer do colo do útero” AND fatores de risco; “human papillomavirus” OR HPV AND “uterine cervical neoplasms” AND risk factors; “vírus del papiloma”.

Para a inclusão dos artigos foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: a) Considerando como desfecho principal estudos de lesões cancerosas e pré-cancerosas no colo do útero; b) Idiomas: português e inglês; c) Publicados a partir de janeiro de 2011 a dezembro de 2021; c) Artigos originais e disponibilizados na íntegra. Foram excluídos os estudos de revisão (narrativas, sistemáticas e/ou meta análises), dissertações, teses, relatórios, monografias, estudos *in vitro* e pré-clínicos, estudos de conhecimentos sobre os fatores de risco e estudos em pacientes gestantes ou HIV positivos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca de artigos nas bases de dados selecionadas, seguindo a estratégia de busca descrita, resultou em 1.572 artigos. Após a remoção das duplicatas, avaliação da relevância e conformidade com base nos critérios de inclusão e exclusão, a análise resultou em 39 artigos em texto completo que foram incluídos para fins qualitativos, conforme observa-se na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma da seleção de artigos. Fonte: autores.



Fonte: autores

Os resultados apresentados na tabela 1 mostram que a maioria dos estudos que avaliou a associação de fatores de risco com a infecção pelo HPV foram realizados em países orientais e poucos estudos na América Latina. A concentração de estudos associados ao tema ocorreu principalmente nos últimos 4 anos, sendo dos estudos realizados e incluídos nesta revisão, 07 de 2021, 07 de 2020, 07 de 2019, 04 de 2018, 02 de 2017, 05 de 2016, 01 de 2014, 01 de 2013, 04 de 2012 e 01 de 2011. Dos 39 artigos incluídos nesta revisão integrativa, 20 são estudos transversais e o número de pacientes avaliados é bastante variado em cada estudo (de 150 a 367.953 pacientes).

Dentre os fatores de risco observados nos estudos destacam-se os que avaliaram as condições sociodemográficas, no entanto, observam-se alguns estudos que investigaram mudanças na microbiota vaginal como um fator de risco, a presença de infecções sexualmente transmissíveis, o tabagismo e a dieta da população. Os estudos selecionados para esta revisão integrativa estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1- Síntese dos estudos segundo autor, país do estudo e delineamento.

| REFERÊNCIA | PAÍS | DELINEAMENTO |
|-------------------------|----------|---|
| Gao et al., 2021 | China | Estudo transversal que investigou a influência da vaginite por <i>Candida</i> como um fator de risco para infecção por HPV em 12.628 participantes. |
| Belfort et al., 2021 | Brasil | Estudo transversal e não intervencionista realizado com 562 mulheres que avaliou a presença de <i>Trichomonas vaginalis</i> (TV) como um fator de risco para infecção por HPV. |
| Yamaguchi et al., 2021 | Japão | Estudo transversal realizado com 3.231 mulheres sexualmente ativas, avaliando a correlação entre o comportamento sexual e a infecção por HPV. |
| Temesgen et al., 2021 | Etiópia | Estudo transversal que avaliou a prevalência da infecção pelo HPV e os fatores que contribuem para a progressão da infecção pelo HPV para o câncer do colo do útero em 337 mulheres. |
| Al Sekri, 2021 | Omã | Estudo transversal realizado com 442 mulheres, com o objetivo de estimar a prevalência de anormalidades citológicas em exames de Papanicolaou e os fatores de risco relacionados. |
| Debrah et al., 2021 | Gana | Estudo transversal com o objetivo de determinar a prevalência e distribuição de genótipos de HPV entre 317 mulheres, os fatores de risco associados e avaliar a cobertura potencial de genótipos de HPV identificados por três vacinas licenciadas entre essas mulheres. |
| Goetgebuer et al., 2021 | Holanda | Estudo de coorte multicêntrico com o objetivo de avaliar a taxa de detecção e o risco de NIC e câncer do colo do útero em 2.098 mulheres com doença inflamatória intestinal (DII) em comparação com a população feminina holandesa geral. |
| Yang et al., 2020 | China | Estudo transversal realizado com 310.545 mulheres, com o objetivo de avaliar a influência da infecção vaginal na carcinogenicidade do HPV. Foi avaliado o microambiente vaginal incluindo <i>Candida albicans</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> (TV) e <i>Gardnerella</i> . |
| Sindiani et al., 2020 | Jordânia | Avaliação de dados de repositório online, sendo a amostra constituída por 676 pacientes e os fatores avaliados foram idade, número de parceiros sexuais, primeira relação sexual, número de gestações, tabagismo, uso de contraceptivos e infecção sexualmente transmissível (IST). |

| | | |
|----------------------------|-----------|--|
| Yang et al., 2020 | China | Pesquisa baseada em estudo de coorte prospectivo em andamento (Shanxi CIN Cohort) com 10.086 mulheres, objetivando avaliar os fatores de risco que afetam a infecção HR-HPV. |
| van der Waal, 2020 | Holanda | Estudo de coorte prospectivo observacional, realizado em 2.065 mulheres, sendo acompanhadas por um período de 10 anos, avaliando o valor de outros fatores, além do HPV, na predição de anormalidades cervicais. |
| Barchitta et al., 2020 | Itália | Estudo transversal com o objetivo de compreender a relação entre a ingestão dietética de antioxidantes e o risco de infecção por HPV de alto risco entre 251 mulheres italianas com citologia cervical normal. |
| Du et al., 2020 | China | Estudo transversal com o objetivo de avaliar a associação entre tabagismo passivo e lesão intraepitelial escamosa de alto grau na amostra de 445 mulheres chinesas. |
| Sreeja, Seo e Kim, 2020 | Coréia | Estudo de coorte populacional realizado em 1.495 mulheres coreanas, visando encontrar evidências de qualquer associação entre o índice glicêmico e a carga glicêmica com o risco de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e câncer cervical. |
| Sangpichai et al., 2019 | Tailândia | O estudo realizado com a coleta de dados secundários de 150 pacientes com HPV e coinfeção por <i>Chlamydia trachomatis</i> , com o intuito de verificar se essa coinfeção é um fator de risco associado para a progressão de lesões uterinas em pacientes HPV positivas. |
| Adhikari et al., 2019 | Finlândia | Estudo de base populacional em 913 mulheres com citologia basal normal, sendo avaliados fatores de risco associados ao desenvolvimento de lesões induzidas pelo HPV, como a idade da menarca, o início da atividade sexual e início de uso de contraceptivo hormonal. |
| Costa et al., 2019 | Brasil | Estudo de caso controle com 324 mulheres, onde foram avaliados os fatores de risco para desenvolvimento de adenocarcinoma de colo uterino in situ ou cervical invasivo. |
| Wudtisan et al., 2019 | Tailândia | Avaliação do prontuário médico de 345 mulheres, determinando os fatores associados ao risco aumentado de desenvolver lesões intraepiteliais escamosas de alto grau do colo uterino. |
| Torres-Poveda et al., 2019 | México | Estudo transversal, com análise a partir de um banco de dados biológicos de amostras de tecido cervical de 115.651 pacientes. Foram coletados dados de idade, número de parceiros sexuais na vida, histórico de consumo de anticoncepcionais hormonais, hábito de fumar, sintomas referidos pelo paciente, sinais observados por colposcopistas. |
| Kasamatsu et al., 2019 | Paraguai | Estudo transversal realizado com 5.677 mulheres, onde foram explorados fatores associados à infecção por hrHPV e neoplasia cervical de alto grau em mulheres hrHPV-positivas (hrHPV+). |

| | | |
|------------------------------|----------|--|
| Krings et al., 2019 | Alemanha | Estudo transversal incluindo 2.002 mulheres de Gana, investigou a prevalência de HPV e fatores de risco sociodemográficos associados. Foram colhidos dados demográficos gerais (idade, educação e nível de renda por mês), bem como fatores de risco específicos, como idade da primeira relação sexual e número de parceiros sexuais. |
| Husaiyin et al., 2018 | China | Pesquisa transversal que analisou fatores relevantes para a infecção pelo papilomavírus humano de alto risco (hrHPV) entre 225 mulheres rurais. |
| Barchitta et al., 2018 | Itália | Estudo transversal realizado com 539 mulheres com diagnóstico de Papanicolaou anormal, que não fizeram tratamento. O objetivo foi identificar padrões alimentares tanto a priori quanto a posteriori que podem estar associados ao status de HPV e risco de NIC de alto grau. Além da análise dos exames foi obtido dados sociodemográficos e de estilo de vida. |
| Fang et al., 2018 | China | Estudo de coorte de base populacional realizado com 10.579 mulheres, com o objetivo de avaliar a relação entre o tabagismo e o desenvolvimento de lesões cervicais uterinas de alto grau (NICII/III) ou câncer de colo do útero. |
| Roik et al., 2018 | Noruega | Estudo transversal realizado na Rússia, com 300 mulheres, com o objetivo de explorar a positividade da infecção por HPV em relação às características sociodemográficas, de comportamento sexual e conhecimento sobre prevenção de HPV e câncer de colo do útero. |
| Elmi et al., 2017 | Catar | Estudo transversal com o objetivo de identificar os potenciais fatores de risco para aquisição de HPV juntamente com a soro prevalência de HPV entre 406 mulheres árabes, com citologia normal ou anormal. |
| Feng et al., 2017 | China | Estudo de análise conjunta de 12 estudos transversais de base populacional sobre câncer do colo do útero em 16.422 mulheres. Foi analisada a relação entre tabagismo, infecção por HPV de alto risco e prevalência de NIC grau II, além de informações sociodemográficas, histórico reprodutivo, fatores menstruais, uso de contraceptivos orais e comportamento sexual. |
| Paunovic et al., 2016 | Sérvia | Estudo retrospectivo com 784 pacientes, com o objetivo de avaliar a associação entre a infecção pelo HPV e citologia cervical, colposcopia e biópsia. |
| Niyazi et al., 2016 | China | Estudo transversal, de base populacional, com 883 mulheres, que avalia a prevalência da infecção por HPV e estabelece fatores de risco associados a genótipos de HPV de alto risco. |
| Santos Filho et al., 2016 | Brasil | Estudo transversal realizado com 515 mulheres, com o objetivo de descrever a prevalência do HPV, a distribuição dos diferentes tipos de HPV e os supostos fatores de risco para infecção entre mulheres HPV-positivas. |
| Oh Hy et al., 2016 | Coréia | Estudo de coorte realizado com 1.096 mulheres coreanas, com o objetivo de avaliar a interação biológica entre tabagismo e |

| | | |
|-----------------------------|----------------|--|
| | | uso de contraceptivo hormonal como riscos de NICI e NIC II ou III. |
| Roura et al., 2016 | Espanha | Estudo de coorte prospectivo realizado com 308.036 mulheres de dez países Europeus. O objetivo foi avaliar as associações entre fatores hormonais e risco de desenvolver neoplasia intraepitelial cervical grau III (NICII)/carcinoma in situ (CIS) e câncer cervical invasivo (ICC). |
| Roura et al., 2014 | Espanha | Estudo de coorte prospectivo realizado com 367.993 mulheres de dez países Europeus. O objetivo foi avaliar a associação entre o tabagismo e o risco de neoplasia intraepitelial cervical de grau III (CINIII)/carcinoma in situ (CIS) e câncer cervical invasivo câncer (CCI). |
| Zhang et al., 2013 | China | Estudo de caso controle realizado com 32 casos e 132 controles. O objetivo do estudo foi examinar a taxa de prevalência do câncer do colo do útero e investigar os fatores de risco como idade, primeira relação sexual, idade do primeiro casamento, idade aos primeira gravidez, idade do primeiro filho, histórico de saúde, fatores psicológicos sociais, hábito alimentar, tabagismo e alcoolismo e outros hábitos de vida, e infecção por HPV. |
| Demers et al., 2012 | Canadá | Estudo transversal com o objetivo de determinar a prevalência de HPV e o fator de risco para infecção por HPV em uma amostra de 527 mulheres. Foram avaliados dados sociodemográficos, tabagismo, uso de anticoncepcional oral, atividade sexual recente, diagnóstico prévio de infecções sexualmente transmissíveis e estado de imunização contra o HPV. |
| Thulaseedharan et al., 2012 | Índia | Estudo de coorte observacional que teve como objetivo quantificar o efeito dos fatores de risco relacionados ao câncer do colo do útero em 178.517 mulheres de um ambiente rural no Sul da Índia. Foram avaliados fatores sociodemográficos sobre a incidência de câncer do colo do útero, tipo de casa, renda familiar; idade em anos, educação formal, ocupação, estado civil, idade ao casamento e número de gestações. |
| Raychaudhuri e Mandal, 2012 | Índia | Estudo transversal cujo objetivo foi determinar a prevalência e fazer uma análise comparativa dos fatores de risco sociodemográficos e comportamentais do câncer do colo do útero e conhecimento, atitude e prática entre 221 mulheres rurais e urbanas da Índia. |
| Rositch et al., 2012 | Estados Unidos | Estudo de coorte prospectivo em andamento com 700 mulheres sobre a história natural da infecção pelo HPV durante a transição da perimenopausa. O objetivo foi estimar a incidência e a fração potencial de infecções por HPV associadas a novas parcerias sexuais e determinar fatores associados a infecções não relacionadas a novos parceiros sexuais. |
| Longatto-Filho et al., 2011 | Portugal | Estudo de coorte multicêntrico de base populacional realizado com 12.114 mulheres do Brasil e Argentina. O objetivo foi |

avaliar o papel dos anticoncepcionais hormonais como fator de risco para HPV de alto risco, lesões intraepiteliais cervicais (NIC) e câncer cervical.

Fonte: Autores.

De acordo com os artigos revisados percebe-se que a infecção pelo HPV está relacionada à inúmeros fatores de risco que propiciam o desenvolvimento do câncer do colo do útero.

Estudos indicam que a infecção persistente pelo HPV é facilitada pela presença de outras infecções sexualmente transmissíveis. Essa associação pode favorecer a inflamação crônica local e contribuir para a progressão de lesões precursoras do câncer. Yang et al. (2020) e Belfort et al. (2021), mostraram que em mulheres com 30 anos ou mais, a presença de *Trichomonas* foi correlacionada com o aumento do risco de lesões ocasionadas pela infecção por HPV, enquanto Torres et al. (2019) não mostrou essa relação. Sindiani et al. (2020), relatam uma associação significativa entre condilomatoses, pericondilomatoses, herpes genital e AIDS com as lesões de alto grau associadas a infecção por HPV.

Adhikari et al. (2019) observaram que a infecção por *Chlamydia trachomatis* está associada a um risco aumentado de atipia cervical em mulheres com um intervalo curto (<3 anos) entre a menarca, início da atividade sexual e uso de contraceptivo hormonal. Por outro lado, estudos indicam que a infecção por *Candida albicans*, *Gardnerella* e *Chlamydia trachomatis* não influenciaram no risco de lesões por HPV (Sangpichai et al., 2019; Yang et al., 2020). Os dados obtidos por Gao et al. (2021) corroboram com estes resultados, mostrando que a presença de *C. albicans* na flora vaginal, é um fator protetor contra infecção pelo HPV. Segundo os autores a explicação para tal proteção, seria a produção de biofilme pela *C. albicans* na superfície do trato genital, que poderia atuar como um escudo contra a invasão de outros microrganismos, além da mesma, aumentar a proliferação de células T, que podem desempenhar um papel vital na regulação do microambiente vaginal e cervical, bem como de inibir a patogenicidade da infecção pelo HPV e lesões cervicais.

O comportamento sexual também é um importante fator de risco para a infecção por HPV. Wudtisan et al. (2019), observou que nas mulheres com menos de 30 anos, os fatores de risco que favorecem o desenvolvimento de lesões de alto grau no colo uterino foram o início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais e história de verruga genital. Yamaguchi et al. (2021) relataram que a maior incidência por HPV deu-se em mulheres com início das atividades sexuais por volta dos 14 anos e que tiveram mais de 10 parceiros ao longo da vida. Embora o comportamento sexual pode ser um fator de risco para infecção por HPV, não mostrou relação com o desenvolvimento de lesões NICII.

Temesgen et al. (2021) revelou chances ligeiramente maiores de infecção por HPV em pacientes com histórico de ISTs. O início sexual precoce, a alta paridade e a baixa escolaridade

foram identificados como fatores independentes associados ao desenvolvimento de lesões cervicais (Krings et al., 2019; Temesgen et al., 2021).

Estudos mostram uma forte associação entre o adenocarcinoma de colo do útero ocasionado pelo HPV e os fatores de risco como idade (> 40 anos), estado de menopausa, número de parceiros sexuais, estado civil, idade da primeira gestação, número de filhos, escolaridade inferior a 3 anos, uso de contraceptivo hormonal e presença de doenças crônicas (Demers et al., 2012; Raychaudhuri e Mandai, 2012; Rositch et al., 2012; Thulaseedharan et al., 2012; Zhang et al., 2013; Costa et al., 2019; Kasamatsu et al., 2019; Torres et al., 2019). Embora o desenvolvimento do câncer de colo do útero esteja relacionado com o aumento da idade, o risco da infecção pelo HPV é maior em mulheres mais jovens, solteiras e com maior número de parceiros sexuais, que fazem uso de métodos contraceptivos hormonais e tem menor escolaridade (Paunovic et al., 2016; Santos Filho et al., 2016; Krings et al., 2019; Roik et al., 2018; Husaiyin et al., 2018; Debrah et al., 2020; Yang et al. 2021). Além disso, Al Sekri (2021), observou que gravidez antes dos 17 anos, história familiar de câncer de colo do útero ou paridade estão relacionados a resultados anormais do Papanicolau. Debrah et al. (2020) ainda sugerem que um maior nível de escolaridade, pode não ser necessariamente um indicativo de conhecimento sobre o HPV ou de um comportamento sexual mais seguro.

Thulaseedharan et al. (2012) e Elmi et al. (2017), observaram que a ocupação, estado civil, idade no momento do casamento, tipo de casa e renda familiar não estão relacionados com a incidência de câncer de colo do útero e infecção por HPV. Elmi et al. (2017), mostraram que o conhecimento sobre HPV, câncer de colo do útero e vacina contra o HPV não tiveram influência no risco de infecção.

Yang et al. (2021), sugerem que a escolaridade, renda anual, histórico de tabagismo, idade da primeira relação sexual e número de nascimentos estiveram independentemente associados à infecção por HPV. A alta escolaridade e uma maior renda anual foram fatores protetores para esta infecção. Em 2020, Van der Waal, mostrou que as mulheres com NICII tendiam a ter menor escolaridade, histórico de IST e infecção por HPV, início precoce da atividade sexual e maior número de parceiros sexuais ao longo da vida. Além disso, as mulheres que fumaram mais apresentaram maior tendência a NICII.

Estudos epidemiológicos têm descoberto que o tabagismo pode influenciar o risco de progressão da infecção cervical pelo HPV para a malignidade, independentemente da idade (Demers et al., 2012; Torres et al., 2019, Wudtisan et al., 2019; Yang et al., 2021).

Roura et al. (2014) e Fang et al. (2018) avaliaram o tabagismo quanto a duração, intensidade e quantidade por ano, observando uma relação positiva entre o tabagismo/duração associado ao risco de NICIII/carcinoma *in situ* e carcinoma cervical invasivo, principalmente em pacientes HPV positivas. Corroborando com estes dados, Feng et al. (2017), mostraram que fumantes ativos tiveram um risco estatisticamente significativo de infecção por HPV e NICII do

que as nunca fumantes. A maior exposição a um ambiente de fumo foi ligeiramente associada ao maior risco de infecção por HPV, mas não para desenvolvimento de NICII. Os fumantes ativos e passivos tiveram um risco 1,57 vezes maior de infecção por HPV e um risco 1,99 vezes maior de NICII quando comparado a não fumantes (Feng et al., 2017; Du et al., 2020). As fumantes passivas HPV positivas apresentaram 5,28 vezes mais chances de lesões invasivas quando comparados às fumantes passivas HPV negativas. Fumantes passivas que relataram história de exposição na adolescência tiveram 4,04 vezes mais risco da doença do que as não fumantes (Du et al., 2020).

Por outro lado, Zhang et al. (2013), Oh Hy et al. (2016) e Kasamatsu et al. (2019), indicaram que o hábito de vida (tabagismo, história de treinamento físico), fatores psicológicos sociais (evento adverso da vida, mau humor, regulação emocional) e genética não foram diretamente associados ao câncer do colo do útero.

Uma associação perigosa para o desenvolvimento de HPV e a consequente progressão para uma NIC, é o uso de contraceptivo hormonal e tabagismo. Oh Hy et al. (2016), mostraram que usuários de contraceptivo hormonal prolongado, combinado ou não com o tabagismo, tiveram um risco maior de NICII e III, mas não tiveram associação com NICI. Resultados semelhantes foram encontrados por Sindiani et al. (2020), que relatam uma associação significativa entre tabagismo e uso de contraceptivo hormonal com as lesões de alto grau associadas a infecção por HPV.

O uso prolongado de contraceptivo hormonal, parece elevar o risco de câncer de colo do útero em mulheres com infecção por HPV. Dados comprovados por Roura et al. (2016) mostraram que mulheres com maior tempo (anos) de ciclos menstruais ao longo da vida tiveram um risco menor de NICII/carcinoma *in situ*, enquanto o uso atual de contraceptivo hormonal e o aumento dos anos de uso foram associados a NICIII/carcinoma *in situ*. Em controvérsia, Longatto-Filho et al. (2011) não encontrou evidência da associação entre o uso de contraceptivo hormonal com um risco aumentado de infecção por HPV ou NIC de alto grau.

A influência da dieta também parece ser um fator de risco importante para o desenvolvimento do câncer de colo do útero. Diante disso, Barchitta et al. (2018) mostraram que as chances de ser diagnosticado com infecção por HPV e NICII aumentaram entre mulheres mais jovens, fumantes, com baixo peso, nulíparas, usuárias de contraceptivos hormonais e com uma dieta de padrão alimentar ocidental. Em outro estudo, Barchita et al. (2020) mostraram que uma menor ingestão de zinco, manganês, vitaminas A e C está presente entre as mulheres HPV-positivas. Por outro lado, um maior índice de consumo de antioxidantes na dieta mostrou uma correlação negativa com a infecção por HPV.

Os pesquisadores Screeja, Seo e Kim (2020) sugeriram uma associação significativa entre o índice e carga glicêmica em mulheres HPV positivas com o desenvolvimento de lesões NICI. As pacientes com câncer cervical eram mais velhas e mais obesas que as pacientes com NICI e

NICII/III. Além disso, o consumo de frutas foi maior no grupo controle do que nos grupos NICI, NICII/III e câncer de colo do útero.

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma condição que também pode corroborar para aumento do risco de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Goetgebuer et al. (2021), realizaram um estudo longitudinal acompanhando mulheres com DII por 13 anos, onde verificaram que o risco de progressão de um esfregaço normal para NICII foi maior nessas mulheres quando comparadas as que não tinham doença inflamatória. A progressão nas mulheres com DII de NICII para neoplasia aumentou com a idade. Este estudo demonstra que a DII é um fator de risco para neoplasia cervical de alto grau associada a infecção por HPV, especialmente em mulheres fumantes ou com fenótipo de Doença de Chron grave.

Após a análise dos artigos selecionados, pode-se inferir que os principais fatores de risco para a infecção pelo HPV são o uso prolongado de método contraceptivo hormonal, início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros ao longo da vida e a associação destes ao tabagismo, seja ele ativo ou passivo. Esses fatores podem ser influenciados pela falta de conhecimento sobre métodos de prevenção, como a vacinação e contraceptivos de barreira. Fatores como a dieta pobre em antioxidantes e com alto grau glicêmico, além do tabagismo e DII, são determinantes na evolução de pacientes HPV positivas para lesões de colo do útero, incluindo o câncer.

REFERÊNCIAS

ADHIKARI, I.; ERIKSSON, T.; LUOSTARINEN, T. et al Is the risk of cervical atypia associated with the interval between menarche and the start of sexual activity? A population-based cohort study. **BMJ Open**. v.9, p. e030091, 2019.

AL SEKRI, E.; AL MUSALHI, A.; AL ABRI, K.; AL KINDI, H.; AL SALMANI, A.A. Prevalence of Cytological Abnormalities in Papanicolaou Smears and Risk Factors for Cervical Cancer Among Women in Muscat, Oman. **Sultan Qaboos Univ Med J**. v.21, n. 4, p. 598-603, 2021.

BARCITTA, M.; MAUGERI, A.; LA MASTRA, C.; ROSA, M.C.; FAVARA, G.; LIO, R.M.S.; AGODI, A. Dietary Antioxidant Intake and Human Papillomavirus Infection: Evidence from a Cross-Sectional Study in Italy. **Nutrients**. v. 12, n.5, p. 1384, 2020.

BARCITTA, M.; MAUGERI, A.; QUATTROCCHI, A.; AGRIFOGLIO, O.; SCALISI, A.; AGODI, A. The Association of Dietary Patterns with High-Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: A Cross-Sectional Study in Italy. **Nutrients**. v. 10, n. 4, p. 469, 2018.

BELFORT, I.K.P.; CUNHA, A.P.A.; MENDES, F.P.B. et al. *Trichomonas vaginalis* as a risk factor for human papillomavirus: a study with women undergoing cervical cancer screening in a northeast region of Brazil. **BMC Women's Health**. v.174, 2021.

BURNESS, J.V.; SCHROEDER, J.M.; WARREN, J.B. Cervical Colposcopy: Indications and Risk Assessment. **Am Fam Physician**. v. 102, n.1, p. 39-48, 2020.

- COSTA, T. M.; HERÁCLIO, L. S.; AMORIM, M. M. R.; SOUZA, P. R. E.; LUBAMBO, N.; SOUZA, G. F. A.; SOUZA, A. S. R. Human papillomavirus and risk factors for cervical adenocarcinoma in the state of Pernambuco, Brazil. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.** v.19, n.3, 2019.
- DEBRAH, O.; AGYEMANG-YEBOAH, F.; DONKOH, E.T.; ASMAH, R.H. Prevalence of vaccine and non-vaccine human papillomavirus types among women in Accra and Kumasi, Ghana: a cross-sectional study. **BMC Womens Health.** v. 21, n. 1, p. 372, 2021.
- DEMERS, A. A.; SHEARER, B.; SEVERINI, A.; LOTOCKI, R.; KLIEWER, E. V.; STOPERA, S.; WONG, T.; JAYARAMAN, G. Distribution of human papillomavirus types, cervical cancer screening history, and risk factors for infection in Manitoba. **Chronic Dis Inj Can.** v. 32, n. 4, p. 177-185, 2012.
- DU, X.; LI, M.; ZHOU, Y.; YANG, H.; ISACHENKO, V.; TAKAGI, T.; MENG, Y. Evidence of Passive Smoking as a Risk Factor of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Case-Control Study. **Biol Pharm Bull.** v. 43, n. 7, 1061-1066, 2020.
- ELMI, A. A.; BANSAL, D.; ACHARYA, A.; SKARIAH, S.; DARGHAM, S.R.; ABU-RADDAD, L.J.; MOHAMED-NADY, N.; AMUNA, P.; AL-THANI, A. A.; SULTAN, A. A. Human Papillomavirus (HPV) Infection: Molecular Epidemiology, Genotyping, Seroprevalence and Associated Risk Factors among Arab Women in Qatar. **PLoS One.** v. 12, n. 1, p. e0169197, 2017.
- FANG, J. H.; YU, X. M.; ZHANG, S. H.; YANG, Y. Effect of smoking on high-grade cervical cancer in women on the basis of human papillomavirus infection studies. **J Cancer Res Ther.** v. 14, p. S184-S189, 2018.
- FENG, R. M.; HU, S. Y.; ZHAO, F. H.; ZHANG, R.; ZHANG, X.; WALLACH, A. I.; QIAO, Y. L. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. **J Gynecol Oncol.** v. 28, n. 5, p. e47, 2017.
- GAO, B.; LIOU, Y.L.; YU, Y. *et al.* The characteristics and risk factors of human papillomavirus infection: an outpatient population-based study in Changsha, Hunan. **Sci Rep.** v.11, p.15128, 2021.
- GOETGEBUER, R. L. *et al.* Increased Risk of High-grade Cervical Neoplasia in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Case-controlled Cohort Study. **J Crohns Colitis.** v. 15, n. 9, p. 1464-1473, 2021.
- HUSAIYIN, S. *et al.* Factors associated with high-risk HPV infection and cervical cancer screening methods among rural Uyghur women aged > 30 years in Xinjiang. **BMC Cancer.** v. 18, n. 1, p. 1162, 2018.
- IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Global Câncer Observatory.** 2020. disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home> 2018. Acesso em: 19 set. 2020.
- KASAMATSU, E. *et al.* Factors associated with high-risk human papillomavirus infection and high-grade cervical neoplasia: A population-based study in Paraguay. **PLoS One.** v. 14, n. 6, p. e0218016, 2019.
- KRINGS, A. *et al.* Characterization of Human Papillomavirus prevalence and risk factors to guide cervical cancer screening in the North Tongu District, Ghana. **PLoS One.** v. 16, n. 6, p. e0218762, 2019.

LONGATTO-FILHO, A. et al. Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN. **Gynecol Obstet Invest.** v. 71, n. 2, p. 93-103, 2011.

MENDES, K. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto – enferm.** v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

NIYAZI, M.; HUSAIYIN, S.; HAN, L.; MAMAT, H.; HUSAIYIN, K.; WANG, L. Prevalence of and risk factors for high-risk human papillomavirus infection: a population-based study from Hetian, Xinjiang, China. **Bosn J Basic Med Sci.** v. 14, n. 1, p. 46-51, 2016.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Brasil** – Pontos Focais. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt/>. Acesso em: 18 set. 2020.

PAUNOVIC, V.; KONEVIC, S.; PAUNOVIC, T. Association of human papillomavirus infection with cytology, colposcopy, histopathology, and risk factors in the development of low and high-grade lesions of the cervix. **J BUON.** v. 21, n. 3, p. 659-665, 2016.

ROSITCH, A. F.; BURKE, A. E.; VISCIDI, R. P.; SILVER, M. I.; CHANG, K.; GRAVITT, P.E. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. **Cancer Res.** v. 72, n. 23, p. 6182-6190, 2012.

ROURA, E. et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. **PLoS One.** v. 11, n. 1, p. e0147029, 2016.

ROURA, E. et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. **Int J Cancer.** v. 135, n. 2, p. 453-466, 2014.

OH, H.Y.; KIM, M.K.; SEO, S.S.; LEE, J.K. Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use with Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women. **J Epidemiol.** v. 26, n. 1, p. 22-29, 2016.

RAYCHAUDHURI, S.; MANDAL S. Socio-demographic and behavioural risk factors for cervical cancer and knowledge, attitude and practice in rural and urban areas of North Bengal, India. **Asian Pac J Cancer Prev.** v. 13, n. 4, p. 1093-1096, 2012.

ROIK, E.; SHARASHOVA, E.; KHARKOVA, O.; NIEBOER, E.; POSTOEV, V.; ODLAND, J.O. Sociodemographic characteristics, sexual behaviour and knowledge about cervical cancer prevention as risk factors for high-risk human papillomavirus infection in Arkhangelsk, North-West Russia. **Int J Circumpolar Health.** v. 77, n. 1, p. 1490681, 2018.

SANGPICHAI, S. et al. Chlamydia Trachomatis Infection in High-Risk Human Papillomavirus Based on Cervical Cytology Specimen. **Asian Pac J Cancer Prev.** v. 20, n. 12, p. 3843-3847, 2019.

SANTOS, FILHO M.V.; GURGEL, A.P.; LOBO, C.D.; FREITAS, A.C.; SILVA-NETO, J.C.; SILVA, L.A. Prevalence of human papillomavirus (HPV), distribution of HPV types, and risk factors for infection in HPV-positive women. **Genet Mol Res.** v. 15, n. 2, 2016.

SINDIANI, A.M.; ALSHDAIFAT, E.H.; ALKHATIB, A.J. Investigating Cervical Risk Factors that Lead to Cytological and Biopsy Examination. **Med Arch.** v. 74, n. 4, p. 294-297, 2020.

SREEJA, S.R.; SEO, S.S.; KIM, M.K. Associations of Dietary Glycemic Index, Glycemic Load and Carbohydrate with the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer: A Case-Control Study. **Nutrients.** v. 12, n. 12, p. 3742, 2020.

TEMESGEN, M.M.; ALEMU, T.; SHIFERAW, B.; LEGESSE, S.; ZERU, T.; HAILE, M.; GELANEW, T. Prevalence of oncogenic human papillomavirus (HPV 16/18) infection, cervical lesions and its associated factors among women aged 21-49 years in Amhara region, Northern Ethiopia. **PLoS One.** v. 16, n. 3, p. e0248949, 2021.

THULASEEDHARAN, J.V. et al. Socio demographic and reproductive risk factors for cervical cancer - a large prospective cohort study from rural India. **Asian Pac J Cancer Prev.** v. 13, n. 6, p. 2991-2995, 2012.

TOMITA, L.Y. et al. Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. **International Journal of Cancer,** v. 126, n. 3, p. 703-714, 2010.

TORRES-POVEDA, K.; RUIZ-FRAGA, I.; MADRID-MARINA, V.; CHAVEZ, M.; RICHARDSON, V. High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program. **BMC Cancer.** v. 19, n.1, p. 1205, 2019.

VAN DER WAAL D. et al. Risk prediction of cervical abnormalities: The value of sociodemographic and lifestyle factors in addition to HPV status. **Prev Med.** v. 130, p. 105927, 2020.

YANG, J. et al. Prevalence, genotype distribution and risk factors of cervical HPV infection in Yangqu, China: a population-based survey of 10086 women. **Hum Vaccin Immunother.** v. 16, n. 7, p. 1645-1652, 2020.

YANG, M. et al. Co-infection with trichomonas vaginalis increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 among HPV16 positive female: a large population-based study. **BMC Infect Dis.** v. 20, n. 1, p. 642, 2020.

YAMAGUCHI, M. et al. Risk factors for HPV infection and high-grade cervical disease in sexually active Japanese women. **Sci Rep .** v. 11, p. 2898, 2021.

WUDTISAN, J.; TANTIPALAKORN, C.; CHAROENKWAN, K.; SRESHTHAPUTRA, R.A.; SRISOMBOON, J. Factors Associated with Development of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Uterine Cervix in Women Younger than 30 Years. **Asian Pac J Cancer Prev.** v. 20, n. 4, p.1031-1036, 2019.

ZHANG, B. et al. Risk factors for cervical cancer in rural areas of Wuhan China: a matched case-control study. **Asian Pac J Cancer Prev.** v. 14, n. 12, p. 7595-600, 2013.

Recebido em: 12/02/2022

Aprovado em: 15/03/2022

Publicado em: 18/03/2022