



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

**JOSÉ ISMAEL VIANA DE ARAGÃO**

**EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM  
PÓLIPOS GÁSTRICOS E COLORRETAIS**

**BELÉM  
2015**

**JOSÉ ISMAEL VIANA DE ARAGÃO**

**EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM  
PÓLIPOS GÁSTRICOS E COLORRETAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais. Área de concentração: Clínica em Doenças Tropicais.  
Orientador: Prof. Dr. Juarez Antonio Quaresma.  
Co-orientadora: Profa. Dra. Marizeli Viana de Aragão Araújo.

**BELÉM  
2015**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFPA

---

Aragão, José Ismael Viana de, 1961-  
Epidemiologia molecular do papilomavirus humano (HPV)  
em pólipos gástricos e colorretais / José Ismael Viana  
de Aragão. - 2015.

Orientador: Juarez Antonio Simões  
Quaresma;

Coorientadora: Marizeli Viana de Aragão  
Araújo.

Dissertação (Mestrado) - Universidade  
Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical,  
Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais,  
Belém, 2015.

1. Papilomavírus. 2. Estômago - Câncer. 3.  
Reto - Câncer. 4. Cólon (Anatomia) - Câncer. I.  
Título.

CDD 22. ed. 616.994

---

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

**JOSÉ ISMAEL VIANA DE ARAGÃO**

**EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM  
PÓLIPOS GÁSTRICOS E COLORRETAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais. Área de concentração: Clínica em Doenças Tropicais.

Aprovada em: 05/05/2015.

**Banca Examinadora**

---

Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma  
*Orientador - NMT/UFPA*

---

Profa. Dra. Hellen Thais Fuzii  
*Membro – NMT/UFPA*

---

Profa. Dra. Esther Iris Von Ledebur  
*Membro – ICB/UFPA*

---

Profa. Dra. Denise da Silva Pinto  
*Membro – ICS/UFPA*

---

Profa. Dra. Luísa Caricio Martins  
*Membro suplente – NMT/UFPA*

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Zilomar (*in memorian*) e Maria José, pelo amor, carinho e permanente apoio nas minhas decisões.

À Andréa, minha esposa, companheira constante e insubstituível, acima de tudo em minha vida.

A Ana Gisele, Giovana e Giulia, filhas maravilhosas que Deus me confiou, prova cotidiana de que Ele existe, pelo privilégio ímpar do amor e do convívio diuturnos.

## **AGRADECIMENTOS**

É impossível a realização de uma empreitada tão grande e de grande responsabilidade sozinho: há sempre o apoio incondicional e incontestável de um sem-número de pessoas, sem as quais ela não sairia do imaginário, e se saísse não seria de boa qualidade. Da mesma forma que é gratificante ter a quem agradecer, é perigoso o esquecimento eventual de quem ajudou. Por isso, em primeiro lugar agradeço as pessoas que porventura tiver omitido involuntariamente. Trabalho feito, minhas palavras de agradecimento se dirigem especialmente:

A Deus, por sua proteção constante em minha vida.

A minha família: meus pais Zilomar e Maria José, minha irmã Marizeli, meu cunhado Izamir, minha esposa Andréa e as minhas filhinhas Ana Gisele, Giovana e Giulia pela compreensão da ausência física muitas das vezes necessária.

Ao Prof. Dr. Juarez Antonio Simões Quaresma, meu orientador, pela sua ajuda e incentivo para a conclusão deste trabalho.

A Profa. Dra. Hellen Thais Fuzii, por seu carinho e orientação durante a realização da parte laboratorial deste estudo.

A Profa. Dra. Marizeli Viana de Aragão Araújo, minha co-orientadora, pelas palavras de estímulo, apoio fraternal, compreensão, pela disponibilidade para reunirmos e comentários realizados neste trabalho, sem ela seria impossível a conclusão do mesmo.

Aos professores do Núcleo de Medicina Tropical, pelos conhecimentos adquiridos durante a realização do mestrado.

Ao Laboratório de Imunopatologia do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, em especial a Eucimara da Paixão Ferreira Chagas, João Henrique dos Santos Pereira e Pedro Furtado de Souza Filho que colaboram efetivamente na execução deste trabalho.

Ao Prof. Helder Henrique Costa Pinheiro, que realizou a estatística deste trabalho.

Aos funcionários do Núcleo de Medicina Tropical pela cordialidade e atenção durante o período de realização do mestrado.

Aos Laboratórios Sabin e Paulo Azevedo que colaboraram na obtenção da amostra.

Aos pacientes que concordaram em participar do trabalho.

## RESUMO

A palavra pólipo refere-se a uma lesão macroscopicamente visível ou a um tumor que se projeta a partir de uma superfície epitelial. Os pólipos podem ser classificados como neoplásicos ou não neoplásicos. No Brasil, o câncer em geral configura-se como problema de saúde pública de dimensões nacionais. Com o aumento da expectativa de vida do povo brasileiro e a crescente industrialização e globalização, as neoplasias ganharam maior importância no perfil de mortalidade do país, ocupando o segundo lugar com causa de óbito. Os cânceres gástricos e de cólon e reto estão entre os mais prevalentes na população brasileira. O papilomavírus humano (HPV) tem sido relacionado como um fator de risco associado à presença de vários tipos de cânceres. Considerando a capacidade dos pólipos evoluírem para neoplasia este estudo teve como objetivo verificar a prevalência do HPV em pólipos gástricos e colorretais. Foram analisadas 135 amostras de blocos parafinados de pólipos gástricos e colorretais em pacientes maiores de 18 anos de idade residentes no estado do Pará, divididos em três grupos: pólipos hiperplásicos gástricos (PHG), pólipos hiperplásicos de cólon (PHC) e pólipos adenomatosos de cólon (PAC). As amostras foram coletadas durante procedimentos de endoscopia ou colonoscopia. Para a detecção da presença do HPV foi utilizada a técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). As amostras infectadas pelo HPV foram tipadas para os subtipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58 utilizando sondas específicas em PCR em tempo real. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará. Os dados obtidos foram armazenados em planilha eletrônica e a análise estatística foi realizada pelo programa SPSS versão 20.0. Dos 135 pólipos coletados, 87 eram de mulheres e 48 em homens, a maioria dos indivíduos participantes do estudo tinha de 50 a 69 anos de idade. Os resultados encontrados indicaram a presença de HPV em 57 amostras (42,2% dos casos). Cinco amostras foram positivas para HPV 18, duas amostras foram positivas para HPV 16 e HPV 35. Uma amostra foi reagente para HPV 31, outra para HPV 33 e para HPV 52 isoladamente. Duas amostras de PAC estavam coinfetadas pelos HPVs 18 e 35. Nenhuma amostra (82,5%) foi positiva para os demais tipos testados. A presença de HPV não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,306$ ), contudo foi observada significância estatística entre as faixas etárias estudadas ( $p=0,004$ ). A prevalência do HPV nos pólipos gástricos e colorretais encontrada no presente estudo sugere que a presença do HPV pode ser um fator etiológico importante no desenvolvimento das lesões neoplásicas. Diante disso mais estudos são necessários para afirmar a relação do HPV com o câncer gástrico e de cólon.

**Palavras chaves:** pólipos, gástrico, colorretal, papilomavírus humano, câncer.

## ABSTRACT

The word "polyp" refers to a macroscopically visible lesion or to a tumor that protrudes from an epithelial surface. The polyps can be classified as neoplastic or non-neoplastic cells. In Brazil, cancer in general is set as a public health problem of national dimensions. With the life expectancy increase of Brazilian people, the growing industrialization and globalization, neoplasms have acquired a larger importance in the country's mortality profile, taking second place with cause of death. Gastric, colon and rectal cancers are among the most prevalent ones in Brazilian population. Human papillomavirus (HPV) has been listed as a risk factor associated with the presence of many kinds of cancers. Considering the capacity of the polyps to evolve into neoplasia, this study aimed to verify the prevalence of HPV in gastric and colorectal polyps. It has been analyzed 135 samples of paraffined blocks of gastric and colorectal polyps in patients over 18 years old residents in the state of Pará, divided into three groups: gastric hyperplastic polyps (GHP), colon hyperplastic polyps (CHP) and colon adenomatous polyps (CAP). The samples were collected during endoscopy or colonoscopy procedures. For detecting the presence of HPV it was used the technique of Polymerase Chain Reaction (PCR). The samples infected by HPV have been typed to HPV subtypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 and 58 using specific probes in PCR in real time. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Tropical Medicine Center of the Federal University of Pará (UFPA). The obtained data were compiled in a spreadsheet and the statistical analysis was performed by the software SPSS 20.0. 135 polyps were identified (87 in women and 48 in men), the majority of the study participants were between 50 and 69 years old. The obtained results indicate the presence of HPV in 57 samples (42.2% of cases). Five samples were positive for HPV 18, two samples were positive for HPV 16 and HPV 35. One sample was reagent for HPV 31, another for HPV 33 and another isolated for HPV 52. Two samples were co-infected by HPV 18 and 35. No sample (82.5%) was positive for the other tested types. The presence of HPV had no statistically significant difference between the groups ( $p = 0,306$ ), whereas statistical significance has been found between the studied age groups ( $p = 0,004$ ). The prevalence of HPV in the gastric and colorectal polyps found in this study suggests that HPV's presence might be an important etiological factor in the development of neoplastic lesions. Therefore further studies are needed to affirm the HPV relationship with gastric and colon cancer.

**Keywords:** polyp, gastric, colorectal, human papillomavirus, cancer

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.1-</b> Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma.....	12
<b>Tabela 1.1-</b> Estimativa para o ano de 2014 do número de casos novos de câncer por Estado.....	13
<b>Figura 2.1–</b> Pólipo colorretal.....	17
<b>Figura 2.2–</b> Pólipo gástrico.....	21
<b>Figura 2.3–</b> Vírus HPV.....	25
<b>Figura 2.4-</b> Regiões do genoma do papilomavírus.....	26
<b>Tabela 5.1-</b> Características do diagnóstico histopatológico de pólipos gástricos e colorretais segundo sexo e faixa etária. Belém, 2015.....	36
<b>Tabela 5.2-</b> Idade média, desvio padrão e mediana segundo diagnóstico histopatológico de pólipos gástricos e colorretais. Belém, 2015.....	37
<b>Tabela 5.3-</b> Características da infecção por Papilomavírus Humano (HPV) segundo diagnóstico histopatológico da lesão, sexo e faixa etária. Belém, 2015..	38
<b>Tabela 5.4-</b> Idade média, desvio padrão e mediana segundo infecção por HPV em pólipos gástricos e colorretais. Belém, 2015.....	38
<b>Gráfico 5.1-</b> Frequência da detecção de Papilomavírus humano (HPV) e da tipagem genéticas em pólipos gástricos e colorretais. Belém, 2015.....	39
<b>Tabela 5.5-</b> Frequência da detecção do Papilomavírus Humano (HPV) e das tipagens genéticas em pólipos gástricos e colorretais. Belém, 2015..	40
<b>Tabela 5.6-</b> Resultado da modelagem estatística por análise de regressão para a infecção por Papilomavírus humano (HPV) em pólipos gástricos e colorretais segundo a razão de prevalência (RP) do diagnóstico histopatológico da lesão, sexo e faixa etária. Belém, 2015.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAP	colon adenomatous polyps
CCR	câncer colorretal
CEC	carcinoma espinocelular
CHP	colon hyperplastic polyps
DNA	ácido desoxirribonucleico
E	região precoce
GHP	gastric hyperplastic polyps
HPV	papilomavírus humano
HNPCC	câncer colorretal não polipoide hereditário
HSIL	lesão intraepitelial de alto grau
L	região tardia
LCR	região longa de controle
LSIL	lesão intraepitelial de baixo grau
NCR	região não codante
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
ORF	sequencia de região aberta
PAC	pólipo adenomatoso de cólon
PCR	reação em cadeia de polimerase
PHC	pólipo hiperplásico de cólon
PHG	pólipo hiperplásico gástrico
Rb	retinoblastoma
SV40	virus vacuolante símio 40
UFPA	Universidade Federal do Pará

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>17</b>
2.1.PÓLIPOS INTESTINAIS .....	17
<b>2.1.1. Classificação.....</b>	<b>17</b>
2.1.1.1. Pólipos não neoplásicos.....	18
2.1.1.2. Pólipos neoplásicos.....	18
2.2. PÓLIPOS GÁSTRICOS.....	20
<b>2.2.1. Classificação.....</b>	<b>20</b>
2.3. EPIDEMIOLOGIA DOS PÓLIPOS GÁSTRICOS E INTESTINAIS.....	22
2.4.PÓLIPOS GÁSTRICOS E COLORRETAIS E MALIGNIZAÇÃO PARA O CÂNCER.....	23
2.5. PAPILOMAVÍRUS HUMANO.....	25
2.6 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DE HPV EM PÓLIPOS E CANCERES COLORRETAIS E GÁSTRICOS.....	28
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
4.1. CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	30
4.2. SELEÇÃO DE CASOS.....	30
4.3. ANÁLISE LABORATORIAL.....	31
4.4. ASPECTOS ÉTICOS.....	34
4.5.ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>47</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>54</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>58</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A palavra pólipso refere-se a uma lesão macroscopicamente visível ou a um tumor que se projeta a partir de uma superfície epitelial. Os pólipso podem ser classificados como neoplásicos ou não neoplásicos. Atualmente alguns pólipso têm sido considerados como agentes predisponentes ao desenvolvimento do câncer (BURNSTEIN; HICKS, 2011).

No Brasil, o câncer em geral configura-se como problema de saúde pública de dimensões nacionais. Com o aumento da expectativa de vida do povo brasileiro e a crescente industrialização e globalização, as neoplasias ganharam maior importância no perfil de mortalidade do país, ocupando o segundo lugar com causa de óbito (HABR-GAMA, 2005).

A estimativa de casos novos de câncer para o Brasil para o ano de 2014, válida para 2015, indica a ocorrência de 576 mil casos de câncer, demonstrando a gravidade do câncer no país (INCA, 2014).

O câncer do cólon e reto é o terceiro tipo de câncer mais comum entre homens, com uma estimativa de 746 mil casos novos no mundo para o ano de 2012. Já para o sexo feminino, essa neoplasia é a segunda, com 614 mil casos novos no mundo. Cerca de 60% dos casos ocorrem em regiões mais desenvolvidas. Os padrões geográficos são bem semelhantes em relação ao sexo, sendo que o masculino apresenta maior incidência na maioria das populações (INCA, 2014; NEVES; MATTOS; KOIFMAN, 2005).

**Figura 1.1-** Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização primária	casos	%			Localização primária	casos	%
			<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>	Mama Feminina	57.120	20,8%
Próstata	68.800	22,8%			Cólon e Reto	17.530	6,4%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.400	5,4%			Colo do Útero	15.590	5,7%
Cólon e Reto	15.070	5,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Estômago	12.870	4,3%			Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Cavidade Oral	11.280	3,7%			Estômago	7.520	2,7%
Esôfago	8.010	2,8%			Corpo do Útero	5.900	2,2%
Laringe	6.870	2,3%			Ovário	5.880	2,1%
Bexiga	6.750	2,2%			Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Leucemias	5.050	1,7%			Leucemias	4.320	1,6%
Sistema Nervoso Central	4.980	1,6%					

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2014.

No Brasil, o cólon e o reto estão entre as seis localizações mais frequentes de neoplasia, representando a terceira neoplasia mais prevalente. Para o ano de 2014 estimam-se 15.070 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e 17.530 em mulheres no país, totalizando 32.600 casos novos (Figura 1.1 e Tabela 1.1). Esses valores correspondem a um risco de 15,44 casos novos a cada 100 mil homens e 17,24 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2014).

**Tabela 1.1-** Estimativa para o ano de 2014 do número de casos novos de câncer por Estado\*.

Estados	Próstata	Mama Feminina	Colo do útero	Traqueia, Brônquio e Pulmão	Cólon e Reto	Estômago	Cavidade Oral
Acre	110	40	40	40	20	30	20
Amapá	70	40	50	30	20	60	20
Amazonas	510	390	630	270	190	370	80
Pará	1.000	830	830	420	360	690	190
Rondônia	300	200	110	130	80	110	40
Roraima	80	40	50	30	20	30	20
Tocantins	410	180	180	100	100	80	40
Alagoas	510	480	310	200	120	140	130
Bahia	3.450	2560	1.120	920	1.110	1.040	860
Ceará	2.350	2060	930	940	730	1.230	530
Maranhão	910	570	880	320	210	350	120
Paraíba	930	750	290	280	230	370	290
Pernambuco	2.560	2.450	970	890	850	810	610
Piauí	790	520	400	240	220	190	120
Rio G. Norte	870	660	260	310	280	340	230
Sergipe	560	440	210	180	150	140	130
Dist. Federal	780	920	260	290	500	240	140
Goiás	1.800	1500	620	720	790	490	370
Mato Grosso	980	610	390	310	270	240	160
Mato G. do Sul	1020	770	370	340	430	280	170
Espírito Santo	1580	990	270	480	620	470	400
Minas Gerais	7.990	5.210	880	2.240	3.000	1.960	1.520
Rio de Janeiro	8.580	8.380	1.340	3.000	4.680	1.910	2.010
São Paulo	17.830	16.160	1.880	6.820	11.560	5.330	4.500
Paraná	4.870	3.490	1.000	2.210	2.130	1.450	1.070
Rio G. do Sul	5.740	5.030	840	4.150	2.960	1.260	1.030
Sta. Catarina	2.220	1.850	480	1.470	970	780	490
<b>Brasil</b>	<b>68.800</b>	<b>57.120</b>	<b>15.590</b>	<b>27.330</b>	<b>32.600</b>	<b>20.390</b>	<b>15.290</b>

\* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10. Adaptado de INCA 2014.

As distribuições de mortalidade por câncer de cólon e reto nas regiões brasileiras são heterogêneas. As regiões sul e sudeste apresentam taxas semelhantes aos países altamente industrializados e a região norte apresenta taxas menores.

São fatores de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal o consumo excessivo de carne vermelha, embutidos, bebidas alcoólicas, o tabagismo, a obesidade e o sobrepeso. A história familiar de câncer colorretal e a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino também são considerados fatores de risco. A incidência e a mortalidade do câncer colorretal também aumentam com a idade.

Estudos epidemiológicos, clínicos e genéticos observaram que 90% dos cânceres colorretais (CCR) evoluem a partir dos pólipos adenomatosos (pólipos neoplásicos) e o período de evolução da mucosa normal para adenoma e depois carcinoma é de dez a vinte anos aproximadamente, promovendo um intervalo de tempo excelente para intervir nos fatores de risco e promover a prevenção da malignidade (SAHA et al., 2002; TOMEO et al., 1999).

A história natural desse câncer propicia seu diagnóstico precoce, já que sua evolução é lenta. A pesquisa de sangue oculto nas fezes e métodos endoscópicos são considerados meios de detecção precoce para o câncer colorretal, pois são capazes de diagnosticar e remover pólipos adenomatosos colorretais, que são precursores do câncer de cólon e reto, assim como os tumores em fase inicial (INCA, 2014; DIAS et al., 2007).

Em relação ao câncer de estômago a última estimativa mundial indicou a ocorrência de aproximadamente 1.000.000 de casos novos de câncer para 2012, sendo a quarta causa mais comum de câncer nos homens e quinta em mulheres, representando 631 mil casos novos em homens e 320 mil em mulheres. A taxa de incidência é quase duas vezes mais alta nos homens do que nas mulheres (INCA, 2014; ZHOU et al., 2007).

No Brasil estimam-se para 2014, 12.870 casos novos de câncer nos homens e 7.520 em mulheres, com um total de 20.390 casos novos no Brasil (Figura 1.1). Para o estado do Pará o INCA (2014) estimou a ocorrência de 690 casos novos (Tabela 1.1).

Apesar de ser a segunda causa de morte do mundo, o câncer gástrico tem tido um declínio em vários países, refletindo na diminuição de sua incidência (INCA, 2014).

Acredita-se que isso seja devido a maior disponibilidade e consumo de alimentos frescos, como legumes e verduras e a redução na prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* que é o maior fator de risco para o desenvolvimento desse câncer. Alto consumo de sal e fatores genéticos também são apontados como fatores predisponentes (INCA, 2014; ASHKTORAB, 2003).

Embora o câncer gástrico seja um dos mais prevalentes no mundo, o conhecimento sobre mudanças genéticas associadas com seu desenvolvimento ou progressão é pequeno. Atualmente estudos envolvendo mutação do gene p53 estão sendo desenvolvidos para verificar a associação entre sua presença e o desenvolvimento do câncer gástrico (ZHOU et al., 2007; ASHKTORAB, 2003; YAMADA et al., 1991).

Com o desenvolvimento da Biologia Molecular, os vírus oncogênicos, como o Papilomavírus humano (HPV), passaram a ter sua relação como fator de risco da carcinogênese comprovada (GORNICK et al., 2010).

O HPV tem associação confirmada com o câncer de colo de útero. Atualmente tem sido relacionado com o desenvolvimento de tumores sólidos, câncer de mama, pulmão, câncer bucal e câncer colorretal entre outros. O possível envolvimento do HPV com esses tipos de cânceres pode introduzir a necessidade de vacinação em meninos e meninas (MAMMAS et al., 2011; DESCHOOLMEESTER et al., 2010).

O HPV tem sido implicado como um significante fator de risco na carcinogênese anal e colorretal. O carcinoma espinocelular (CEC) é o câncer mais comum na região anal. Estudos epidemiológicos indicam a prevalência do HPV de 93% a 84% do câncer anal. O câncer anal está associado a tipos de HPV de alto risco, com o tipo 16 sendo o mais prevalente, aparecendo em torno de 70% dos carcinomas anais (MANZIONE; NADAL, 2011; WONG et al., 2010; GORNICK et al., 2010; BUYRU et al., 2006).

Poucos estudos têm sido direcionados a investigar o papel do HPV na epidemiologia e desenvolvimento do câncer gástrico. Estes estudos são realizados principalmente no sul e leste da Ásia, contudo seus resultados têm sido divergentes e suas conclusões controversas (SNIETURA et al., 2014).

Considerando que os pólipos gástricos e colorretais, assim como o HPV, podem estar relacionados como fatores de risco ao desenvolvimento do câncer colorretal e gástrico o objetivo desse estudo é verificar a prevalência do HPV nos pólipos gástricos e colorretais.

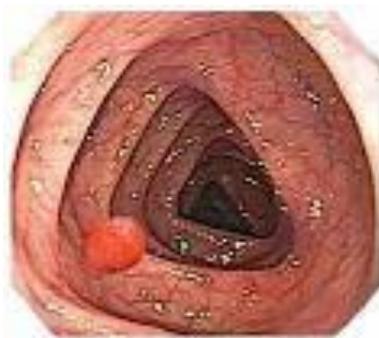
## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

O termo pólipo não tem significado histopatológico específico, porém refere-se a crescimento anômalo circunscrito e protuberante em superfície epitelial. Podem ser sésseis, subpedunculados ou pedunculados. A origem do crescimento pode não ser epitelial, havendo somente a elevação do tecido epitelial (SANTORO et al., 2004).

### 2.1. PÓLIPOS INTESTINAIS

Os pólipos colorretais são projeções do epitélio para a luz intestinal e são classificados histologicamente como neoplásicos e não neoplásicos (Figura 2.1). Os pólipos podem ser encontrados durante exames de rastreamento em achados incidentais ou associado a um sintoma específico (DIAS et al., 2007).

**Figura 2.1**– Pólipo colorretal.



Fonte: [www.mdsaude.com](http://www.mdsaude.com).2015

#### **2.1.1. Classificação** (CAMPOS et al., 2015; KUMAR et al., 2008):

2.1.1.1- Pólipos não neoplásicos: incluem os hamartomas, pólipos hiperplásicos e pólipos inflamatórios.

2.1.1.2- Pólipos neoplásicos: abrangem os tumores epiteliais, como os adenomas, adenocarcinomas polipoides e tumores carcinoides, bem como as lesões não epiteliais como os lipomas, leiomiomas e os pólipos linfomatosos.

De acordo com critérios clínicos, os pólipos colorretais podem ser ainda classificados como esporádicos ou hereditários como as síndromes polipoides por exemplo.

#### 2.1.1.1. Pólipos não neoplásicos

Os pólipos não neoplásicos são formados em decorrência de proliferação tecidual a inflamação da mucosa anormal, arquitetura alterada ou inflamação da mucosa. Entre eles encontram-se os pólipos hiperplásicos, hamatomatosos, juvenis, pólipos de Peutz-Jeghers, pólipos linfoides e inflamatórios (KUMAR et al., 2008).

Os hiperplásicos são os pólipos não neoplásicos mais comuns, podem ser únicos, mas frequentemente são múltiplos, localizados na maioria no retossigmóide, aumenta com frequência a partir dos 50 anos de idade. A distinção macroscópica com os pólipos neoplásicos não é possível, representa 90% de todos os pólipos epiteliais do intestino grosso. São pequenos, de 0,1 a 1 cm de tamanho, formam protusões da mucosa em forma de mamilo, hemisféricas e lisas (KUMAR et al., 2008, DIAS et al., 2007).

Histologicamente são constituídos por criptas bem definidas, alongadas e ou ramificadas, com borda interna de aspecto serrilhado, revestida com epitélio colunar alto, maturação preservada, contendo células caliciformes e absortivas (BURNSTEIN; HICKS, 2011).

Trata-se de lesões benignas, não neoplásicas, mas podem fazer parte de lesões mistas, com componentes de adenoma, designado adenoma serrilhado, que tem características genéticas peculiares e é precursor do câncer de cólon, relacionado com instabilidade de microssatélites (WYNTER et al., 2004).

#### 2.1.1.2. Pólipos Neoplásicos

Os pólipos que se originam da proliferação epitelial displásica, variando de leve (baixo grau) e intensa (alto grau) são denominados pólipos adenomatosos ou adenomas, sendo consideradas lesões neoplásicas verdadeiras e precursoras do carcinoma (TORRES NETO et al., 2010; KUMAR et al., 2005).

O adenoma é o pólipo colorretal mais comum e mais importante. É uma neoplasia benigna do epitélio (BURNSTEIN; HICKS, 2011).

Os adenomas são pólipos neoplásicos que tem maior incidência no cólon, sua frequência no intestino delgado é muito pequena. A prevalência de adenomas

no cólon é de 20% a 30% antes dos 40 anos de idade e aumenta para 40% a 50% após os 60 anos de idade. Homens e mulheres são afetados de forma igual. Variam desde lesões pequenas a grandes, podendo ser planas, sésseis, subpediculadas e pediculadas. São classificados histologicamente em: tubulares, vilosos e tubulovilosos (DIAS et al., 2007).

a. Pólipos adenomatosos tubulares:

São os mais comuns, correspondem aproximadamente a 75% dos pólipos neoplásicos. Pode ser uma lesão solitária, esporádica, ou múltipla, associada a síndrome de polipose familiar. É mais frequente por volta dos 60 anos e em indivíduos do sexo masculino. São lesões geralmente pequenas, sésseis, de aspecto amoriforme, menores que 1 cm (BURNSTEIN; HICKS, 2011; KUMAR et al., 2005).

Quando crescem tornam-se pediculadas. O pedículo é constituído por estroma conjuntivo vascular da submucosa e revestido por mucosa colônica de aspecto normal. O pólipo é formado por glândulas tubulares, justapostas, separadas por estroma escasso e revestidas por epitélio colunar alto, pseudo estratificado, com diferentes graus de displasia. Na displasia de baixo grau, os núcleos são dispostos na porção basal da célula e a produção de mucina é preservada. Na displasia de alto grau, ocorre perda da orientação basal dos núcleos e da produção de mucina. A displasia de alto grau é mais frequente nas lesões maiores que 1,0 cm e situadas no reto e no cólon esquerdo (KUMAR et al., 2008; BOGLIOLO, 2012).

b. Pólipos adenomatosos vilosos:

São menos frequentes que os adenomas tubulares compreendendo a 10% dos pólipos neoplásicos. A probabilidade de formação maligna é dez vezes maior do que o adenoma tubular. Localiza-se nos 25 cm distais do intestino grosso em indivíduos após a sexta década da vida (BURNSTEIN; HICKS, 2011; KUMAR et al., 2005).

A lesão geralmente é única, maior do que o adenoma tubular. Apresenta sintomas e sinais clínicos mais frequentes que os demais tipos de adenomas. A suspeita geralmente é devida ao sangramento retal, dor abdominal, dependendo do tamanho e ocasionalmente, apresenta hipersecreção de muco, com perda de proteínas e potássio (KUMAR et al., 2008).

Apresentam projeções digitiformes, papilas ou franjas na superfície. A base de implantação é ampla, razão do nome sésil. Histologicamente são projeções digitiformes constituídas por estroma conjuntivo vascular revestido por epitélio colunar alto pseudoestratificado, com graus variáveis de displasia. Displasia de alto grau está presente em 10% dos casos, a transformação maligna com invasão do estroma ocorre em 30 a 50% dos casos. O carcinoma invasivo pode ser visto em até 40% dessas lesões, estando sua frequência correlacionada ao tamanho do pólipó (BOGLIOLO, 2012; DIAS et al., 2007; JASS, 2004).

c. Pólipos adenomatosos tubulovilosos:

Correspondem de 15 a 20% dos pólipos neoplásicos. Consiste na combinação de componente tubular com o viloso, podendo variar de 25 a 50% da lesão. O risco de transformação maligna é proporcional à quantidade do componente viloso. O adenoma tubuloviloso tem a mesma localização do adenoma tubular e apresenta-se como tumoração sésil ou pediculada, com características de estruturas tubulares e vilosas (KUMAR et al., 2008).

## 2.2. PÓLIPOS GÁSTRICOS

Os pólipos gástricos são pequenas lesões gástricas (Figura 2.2), assintomáticas na maioria das vezes, sendo diagnosticadas por acaso quando da realização de endoscopia alta (MORAIS et al., 2007).

Não há sintomas específicos relatados com a presença de pólipos gástricos. Embora sejam assintomáticos na maioria dos casos, eles podem apresentar sangramento gastrointestinal, anemia ou esvaziamento gástrico lento (GARCÍA-ALONSO et al., 2011).

### 2.2.1. Classificação

Os pólipos gástricos podem ser neoplásicos e não neoplásicos. Mais de 90% dos pólipos gástricos não são neoplásicos. Eles podem ser múltiplos ou solitários ou relacionados as Síndromes de Polipose Familiar (FAP- Familiar Adenomatous Polyposis) (GARCÍA-ALONSO et al., 2011; MORAES, 2005)

**Figura 2.2**– Pólipo gástrico.



Fonte: [www.gastrocenter.unicamp.br](http://www.gastrocenter.unicamp.br). 2015.

Segundo Appleman os pólipos gástricos podem ser divididos em (SANTORO et al., 2004):

2.2.1.1- Pólipos não neoplásicos, possivelmente inflamatórios:

a- Pólipos hiperplásicos: são proliferações epiteliais superficiais, que representam excrecências da mucosa quase sempre menores de 1 cm, alcançando até 2,5 cm. São as lesões gástricas polipoides mais frequentes ao lado dos pólipos de glândulas fúndicas. São assintomáticos na maioria das vezes e são achados durante a endoscopia. Encontrados em ligeira maioria no antro, porém podem ocorrer em qualquer parte do estômago. São considerados como lesões de risco mínimo, porém podem ser sede de lesões malignas (JAIN; CHETTY, 2009; SANTORO et al., 2004).

b- Hiperplasia foveolar focal: na endoscopia apresenta-se como uma lesão pequena e séssil. É comum nas regiões onde existem úlceras e erosões que cicatrizaram e em áreas adjacentes a carcinomas (ROMERO; SIANCAS, 2003).

2.2.1.2 Pólipos não-neoplásicos, possivelmente hamartomatosos:

a- Pólipos juvenis: são malformações hamartomatosas inflamatórias de herança indeterminada. São lesões grandes, de 1 a 3 cm. Na polipose juvenil familiar, há pólipos tanto no trato digestivo alto quanto baixo, com risco de desenvolvimento de neoplasias malignas superior a 50%, o que não ocorre no aparecimento de pólipos esporádicos de pólipos juvenis em crianças, onde eles são benignos geralmente (GARCÍA-ALONSO et al., 2011; SANTORO et al., 2004).

b- Pólipos de Peutz-Jeghers: são pólipos gástricos presente na Síndrome de Peutz-Jeghers, caracterizam-se pela associação entre a polipose gastrointestinal e pigmentação mucocutânea melânica (SANTORO et al., 2004; ROMERO; SIANCAS, 2003).

c- Pólipos de Cronkhite-Canadá: são raros, são pólipos sésseis, hiperplásicos, com mucosa edematosa e cistos glandulares. Não existem registros de polipose familiar e inicia-se na fase adulta (SANTORO et al., 2004).

d- Pólipos de glândulas fúndicas (de Elster): são glândulas dilatadas revestidas por um epitélio achatado, porém normal. São apontados com os mais frequentes por alguns autores. No Brasil, como em outros países não são distinguidos dos pólipos hiperplásicos gástricos. São consideradas lesões sem risco de malignidade (GARCÍA-ALONSO et al., 2011; SANTORO et al., 2004).

#### 2.2.1.3 Pólipos neoplásicos:

a- Pólipos adenomatosos: são considerados neoplasias propriamente ditos. Apesar de serem benignos tem condições de gerar um adenocarcinoma. São menores que 1 cm geralmente, e quando são dessas dimensões podem abrigar câncer em 1% dos casos. São difíceis de serem diferenciados dos pólipos hiperplásicos macroscopicamente (SANTORO et al., 2004).

b- Carcinomas

### 2.3 EPIDEMIOLOGIA DOS PÓLIPOS GASTRÍCOS E INTESTINAIS

Os pólipos intestinais ocorrem esporadicamente e aumenta em frequência com a idade. Pólipos não neoplásicos (hiperplásicos) representam cerca de 90% de todos os pólipos epiteliais do intestino grosso e são encontrados em todas as pessoas a partir dos 60 anos de idade (KUMAR et al., 2008).

Os pólipos neoplásicos (adenomas) têm uma prevalência no cólon de 20% a 30% antes dos 40 anos e aumentam de 40% a 50% após os 60 anos. As lesões adenomatosas representam um risco evidente para a transformação de carcinoma.

As populações que apresentam a maior prevalência de adenomas possuem uma alta prevalência de câncer colorretal (DIAS et al, 2007; KUMAR et al., 2008).

As síndromes de poliposes hereditárias contribuem com aproximadamente 1% dos casos de câncer colorretal e são associados com um amplo espectro de tumores extra colonicos. Cada síndrome tem sua própria base genética, histologia e distribuição do pólipó, características clínicas e risco de malignidade (CAMPOS et al., 2015).

O achado de pólipos gástricos durante a realização de um estudo rotineiro de endoscopia é cada vez mais frequente. Estima-se que sejam encontrados de 0,33 % a 6,35% nas endoscopias digestivas altas (GARCÍA-ALONSO et al., 2011).

Os pólipos gástricos epiteliais ou mucosos compreendem aproximadamente 75% dos pólipos gástricos, sendo que histologicamente 70% a 90% destes pólipos encontrados durante a endoscopia são representados por pólipos hiperplásicos ou de glândulas fúndicas (MONTENEGRO-MOLINA et al., 2011).

Manzione et al. (2004) afirmaram que o tabagismo, álcool e sexo masculino são considerados fatores de risco para o desenvolvimento dos pólipos colorretais e câncer colorretal.

Em relação a fatores de risco ao desenvolvimento de pólipos gástricos são citados a história familiar, consumo de álcool e tabagismo, dietas inadequadas como comidas ricas em componentes nitrosos, frituras e especiarias. Hábitos irregulares como não tomar o café da manhã também é considerado fator de risco (HUANG et al., 2014; WU et al., 2013).

O advento dos inibidores da bomba de prótons e seu uso indiscriminado têm contribuído para o aumento da prevalência dos pólipos hiperplásicos e de glândulas fúndicas (MONTENEGRO-MOLINA et al., 2011).

## 2.4 PÓLIPOS GÁSTRICOS E COLORRETAIS E MALIGNIZAÇÃO PARA O CÂNCER

Os pólipos adenomatosos são os mais relacionados em estudos com a possibilidade de evolução neoplásica. O risco de malignização para um pólipó adenomatoso está correlacionado com três características independentes: o tamanho do pólipó, a arquitetura histológica e a gravidade da displasia epitelial. Assim em adenomas tubulares com menos de 1 cm de diâmetro o câncer é raro, nos

adenomas vilosos sésseis com mais de 4 cm de diâmetro a probabilidade é alta. A displasia grave é mais encontrada nas áreas vilosas. Já a arquitetura não provê informação independente substancial. O diâmetro da lesão é o determinante máximo (MUZAFFAR et al., 2011; KUMAR et al., 2008; DIAS et al., 2007).

Para Burnstein e Hicks (2011) os fatores dominantes para o carcinoma invasivo são o tamanho do pólipó e a histologia vilosa.

Existem controvérsias sobre os pólipos hiperplásicos encontrados em exames de rastreamento representarem um risco aumentado de neoplasia futura. Contudo os pólipos hiperplásicos têm sido implicados em alguns tipos de câncer colorretal, especialmente o câncer colorretal não polipoide hereditário (HNPCC). Os portadores de pólipos hiperplásicos que apresentam risco definido de câncer colorretal são aqueles portadores de síndrome polipoide hiperplásica hereditária, que é uma síndrome muito rara (BURNSTEIN; HICKS, 2011).

O rastreamento do CCR segundo o Colégio Americano de Gastroenterologia pode ser realizado por edema opaco, pesquisa de sangue oculto nas fezes, retossigmoidoscopia e colonoscopia (REX, 2007).

A colonoscopia é o exame mais acurado para encontrar pólipos intestinais, contudo pelo seu alto custo, não é utilizado com método prioritário na maioria dos países. A colonoscopia é reservada para indivíduos com resultados positivos para exames iniciais de rastreio (pesquisa de sangue nas fezes e retossigmoidoscopia) ou para indivíduos com alto risco de desenvolvimento de câncer colorretal.

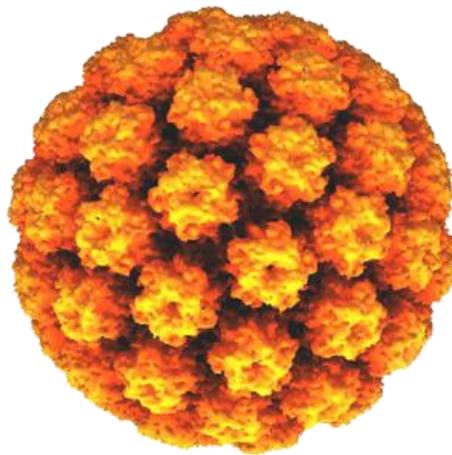
Até mesmo países com muitos recursos financeiros, a relação custo-benefício em investimentos para as estratégias apropriadas de prevenção e detecção precoce do câncer do cólon e reto tem impossibilitado a implantação do rastreamento populacional. Essas estratégias não objetivam diagnosticar mais pólipos ou lesões planas, mas sim diminuir a incidência e a mortalidade por câncer colorretal (INCA, 2011).

Embora não sejam vistos com muita frequência (representam apenas 10% dos pólipos gástricos), os adenomas gástricos apresentam um potencial de malignização, podendo preceder ou coexistir com uma neoplasia maligna do estômago. São achados durante a endoscopia, já que são assintomáticos na maioria das vezes (SANTORO et al., 2004).

## 2.5 PAPILOMAVÍRUS HUMANO:

Os papilomavírus (Figura 2.3) foram descritos primeiramente em 1907 por Giuseppe Ciuffo, mas só foram largamente estudados após o advento da virologia molecular nos anos de 1970. Os vírus do papiloma humano são classificados na família *Papillomaviridae*, gênero *Papilomavírus* (ROMANOS et al., 2008; AUDEAU et al., 2002).

**Figura 2.3– Vírus HPV.**

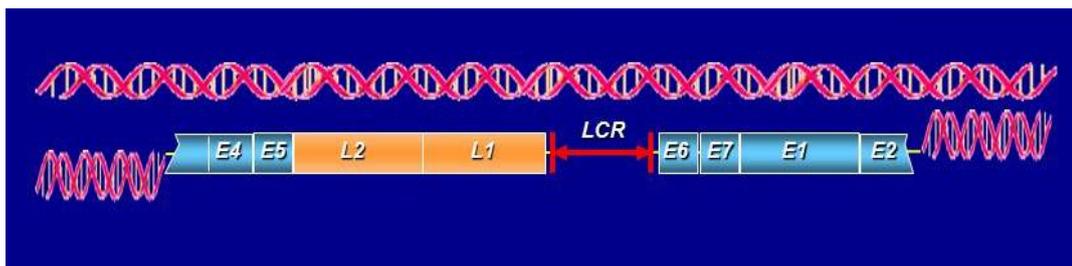


Fonte: [www.virus HPV.com.br](http://www.virus HPV.com.br)

O papilomavírus humano (HPV) tem uma partícula pequena com cerca de 55 nm de diâmetro e não apresenta envelope lipídico. O genoma desse vírus é composto por um DNA de dupla fita circular, envolvido por um capsídeo formado de 72 capsômeros com simetria icosaédrica, constituindo-se de aproximadamente 6.800 a 8.400 pares de bases (ROSA et al., 2009; BOULET et al., 2007; SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005).

Três regiões genômicas são bem identificadas: a região tardia (L), a região precoce (E) e a região longa de controle (LCR) que compreende cerca de 10% do genoma. O alinhamento das sequências de DNA do HPV revela uma organização genética de regiões que codificam proteínas virais (ORF), presentes em só uma fita de DNA. Essas sequências foram divididas em regiões precoces e regiões tardias em analogia a expressão SV40 (simian vacuolating vírus 40) e polioma (NAIR; PILLAI, 2005; SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005).

**Figura 2.4-** Regiões do genoma do papilomavírus



Adaptada de Oliveira et al., 2003.

As regiões E são expressas logo após a infecção e codificam as proteínas envolvidas na indução e regulação da síntese de DNA. Já as regiões L são expressas em estágios posteriores da infecção e codificam as proteínas do capsídeo viral. Os genes precoces E1 e E2 codificam proteínas envolvidas na replicação do DNA viral e controle da transcrição viral. Os produtos do E6 e E7 são essenciais no processo de immortalização e transformação celular induzido pelo HPV. A região L é dividida em L1 e L2. A região longa de controle (LCR) é conhecida também como região não codante (NCR). A LCR contém muitas das sequências regulatórias que controlam a transcrição e replicação (NAIR; PILLAI, 2005; OLIVEIRA; SOARES; COSTA, 2002).

As formas clínicas de infecção pelo HPV mais comuns são: Latente; Subclínica e Clínica. A maioria das infecções pelo HPV é representada pela infecção latente. O período de incubação do HPV pode variar entre seis semanas a dois anos (ROMANOS et al., 2008).

A infecção pelo HPV é iniciada quando uma partícula viral penetra em células basais e células indiferenciadas e em divisão do epitélio. Ao menor trauma, o vírus pode penetrar na camada basal do epitélio. Nas células basais e parabasais, o DNA viral replica em um baixo padrão e apenas genes precoces são transcritos, também em baixo padrão (SOARES et al., 2005).

Multiplicação extensiva do DNA viral e transcrição de todos os genes virais, bem como formação do capsídeo, ocorrem somente nas camadas mais superficiais do epitélio. O vírus multiplica-se exclusivamente no núcleo de células infectadas, mas a manifestação patológica associada ao HPV é confinada aos sítios onde a infecção foi iniciada. Partículas virais maduras, com capsídeos completos, estão ausentes nas células basais, e a replicação produtiva do HPV está restrita as células nos estratos espinhoso e granuloso (OLIVEIRA et al., 2003; SOARES et al., 2005).

Os HPVs infectam células basais destinadas a parar a proliferação e entrar em processo de diferenciação. Como o HPV depende da maquinaria de replicação do DNA da célula hospedeira para ser sintetizado, é necessário que o vírus induza a proliferação de células infectadas. No HPV de alto risco as proteínas virais E6 e E7 são responsáveis por essa indução. A proteína E6 interage com proteínas regulatórias do ciclo celular (p53) e a proteína E7 interage com a proteína do retinoblastoma (Rb) e p107 (ROMANOS et al., 2008).

Com base em seu genótipo mais de 120 tipos de HPV foram sequenciados até o momento. Essa classificação é baseada na infecção nas células epiteliais e na habilidade de efetuar transformações celulares. Alguns tipos são carcinogênicos, mas a maioria causa lesões epiteliais benignas ou pré-malignas. O HPV tem sido associado com o aumento de mudanças clínico patológicas, mais notavelmente no câncer cervical e suas lesões precursoras. A associação de tipos específicos de HPV com malignidade anogenital e o aumento das doenças sexualmente transmissíveis na cavidade oral tem levado ao estudo do HPV em tumores orais e anais (CARTER; DING; ROSE, 2011; CORRENTI; RIVERA; CAVAZZA, 2004; YU et al., 2002).

Na maioria das vezes a infecção pelo HPV resulta em proliferações epiteliais benignas, as verrugas. Entretanto, mais de 99% de todos os cânceres cervicais e a maioria dos localizados na vulva, vagina, anus e pênis são resultados de tipos oncogênicos de HPV (HOOTS et al., 2009; MADKAN et al., 2007; MANZIONE; NADAL, 2010; BURNETT-HARTMAN, 2011).

O potencial oncogênico do HPV é dividido em tipos de alto e baixo risco. HPVs de alto risco como 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58, 59, 68, 73 e 82 são responsáveis por lesões malignas, enquanto subtipos de baixo risco como HPVs 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 são raramente encontrados em carcinomas e frequentemente relacionados com lesões benignas ou potencialmente malignas (LONGWORTH; LAIMINS, 2004; CHAUDHARY et al., 2009).

O HPV 1 é responsável pela infecção em células cutâneas, enquanto o HPV 6, HPV 11, HPV 18 por células epiteliais de mucosa como da cavidade oral, orofaringe, trato anogenital e cervico uterino (SILVA et al., 2010; CHAUDHARY et al., 2009).

O HPV 16 e outros tipos oncogênicos têm sido relatados em lesões precursoras de câncer e em carcinomas também. Entre todos os tipos de HPV

conhecidos relacionados com carcinoma os tipos mais comumente detectados são os tipos 16 e 18, que estão relacionados em mais de 70% dos casos de carcinomas (FOLDVARI, 2012; BURNETT-HARTMAN, 2011; WONG et al., 2010).

## 2.6 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DE HPV EM PÓLIPOS E CANCERES COLORRETAIS E GÁSTRICOS

O HPV tem sido implicado como um significativo fator de risco na carcinogênese anal. 84% do câncer anal está associado a tipos de HPV de alto risco, com o tipo 16 sendo o mais prevalente, aparecendo em torno de 70% dos carcinomas anais (WONG et al., 2010).

Estudo realizado por Damin et al. (2007) detectou a presença de HPV em 83,3% dos pacientes com câncer colorretal. O HPV 16 foi o tipo viral mais detectado estando presente em 68,3% dos casos.

Hoots et al. em 2009 realizaram revisão sistemática da distribuição dos tipos de HPV no câncer anal e lesões intraepiteliais anais e verificaram a prevalência de 71%, 91% e 88% no câncer anal, lesões de HSIL e LSIL respectivamente. A combinação HPV 16 e HPV 18 foram encontradas em 72,2% em câncer invasivo, 68,7% em HSIL e 27,4% em LSIL.

Mlynarczyk et al. (2009) pesquisaram a ocorrência de HPV 6/11 e HPV 16/18 em câncer de colón, pólipos e tecidos normais através da reação em cadeia da polimerase (PCR). HPV 16 e HPV 18 foram detectados mais frequentemente em câncer de colón (67%) e adenomas (56%) que na mucosa normal do colón (28%). Para HPV 6 e HPV 11 não houve diferença significativa. Os resultados sugeriram que os tipos 16 e 18 de HPV poderiam ter um possível papel na patogênese no câncer de colón e pólipos.

Burnett-Hartman et al. (2012) não encontraram associação entre pólipos hiperplásicos colorretais e oito tipos de HPV em homens residentes em Minneapolis, Minnesota.

Existem poucos estudos na literatura relacionados à pesquisa do HPV em pólipos e câncer gástricos.

Snietura et al. (2014) pesquisaram a presença do HPV em 84 indivíduos com adenocarcinoma gástrico através da técnica de PCR. Nenhuma amostra foi positiva para HPV.

### **3. OBJETIVOS**

3.1. PRINCIPAL: verificar a associação da presença do HPV e desenvolvimento de pólipos gástricos e colorretais através da reação em cadeia da polimerase (PCR).

#### **3.2. SECUNDÁRIOS:**

3.2.1. Verificar a prevalência do HPV nos pólipos gástricos e colorretais.

3.2.2. Verificar a prevalência dos subtipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58 nos pólipos gástricos e colorretais infectados por HPV.

3.2.3. Correlacionar a infecção pelo HPV com o tipo de pólipo gástrico e colorretal.

3.2.4. Correlacionar a infecção por HPV nos pólipos gástricos e colorretais de homens e mulheres.

3.2.5. Verificar a associação entre a idade e a infecção por HPV nos pólipos gástricos e colorretais.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO:**

Esta pesquisa caracteriza-se como um estudo transversal analítico, realizado no período de agosto de 2014 a fevereiro de 2015.

### **4.2. SELEÇÃO DE CASOS**

Para este estudo a amostra foi de conveniência, sendo estabelecidos três grupos, cada qual composto por 45 espécimes emblocados em parafina, com diagnóstico confirmado de pólipos hiperplásicos gástricos, pólipos hiperplásicos de cólon e pólipos adenomatosos de cólon, totalizando 135 amostras. As amostras foram obtidas a partir de procedimentos de colonoscopia ou endoscopia com material biológico encaminhado para diagnóstico nos Laboratórios de Patologia Sabin e Paulo Azevedo.

#### **4.2.1. Critérios de inclusão:**

a- Diagnóstico histopatológico de pólipos intestinais do tipo adenomatoso e hiperplásico e pólipos gástricos hiperplásicos de indivíduos de ambos os gêneros a partir de 18 de idade, acompanhado das características das lesões.

b- Concordância do indivíduo na participação do estudo.

Os dados clínicos das lesões foram obtidos a partir de informações contidas nas fichas de requisição para exame anatomopatológico e estes incluíam: idade, gênero, tamanho, localização, diagnóstico patológico e diagnóstico clínico das lesões, quando relatados (Apêndice 1).

Os pacientes eram esclarecidos do projeto e sua autorização era solicitada através de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2). Quando não foi possível o contato com o paciente, a utilização da amostra foi fornecida pelo responsável técnico do Laboratório.

#### **4.2.2 Critérios de exclusão:**

a- Falta de registro dos dados clínicos.

b- Não concordância do indivíduo na participação do estudo.

### 4.3. ANÁLISE LABORATORIAL

#### 4.3.1. Identificação do HPV

A análise laboratorial para identificação viral foi realizada através da técnica de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase), no Laboratório de Imunopatologia do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Universidade Federal do Pará (UFPA).

##### 4.3.1.1. Isolamento do DNA

O DNA foi obtido de amostras teciduais parafinadas. Inicialmente através do micrótomo eram obtidos 10 µm do pólipo e armazenados em microtubo de 1,5 mL. O DNA foi extraído através do kit QIAamp<sup>®</sup> DNA FFPE Tissue da Qiagen. Após a extração do DNA a amostra foi amplificada através do kit REPLI-g<sup>®</sup> da QIAGEN.

##### 4.3.1.2 PCR para detecção e sub-tipagem de HPV:

a) Para pesquisa de HPV foram utilizados 2 procedimentos de PCR: PCR 1 para a detecção do DNA viral e PCR 2 para a tipagem. As amostras positivas para HPV foram tipadas para os subtipos 6, 11, 16,18, 31, 33, 35, 52 e 58.

PCR 1: para cada reação foi utilizado 1 µL de DNA para 10µL de Mix, 8,2 µL de água (Sistema GoTaq da Promega) e 0,8 µL de oligos, *MY9* e *MY11* (específicos para detecção de HPV) totalizando 20 µL para cada amostra. A reação era composta de um ciclo de desnaturação inicial de 94°C por 5 minutos e 40 ciclos da amplificação de PCR foram executados. Cada ciclo consistia em 94°C por 30 segundos (desnaturação), 52°C por 30 segundos (anelamento) e 72°C por 30 segundos (extensão). A extensão final ocorreu a 72°C por 5 minutos. Em seguida as amostras eram submetidas a eletroforese em gel de agarose a 1,5% em TBE. As amostras positivas apresentaram uma banda de 440 pares de base.

Em caso de dúvida a amostra foi submetida à nova PCR com os oligos GP5-GP6, nas mesmas condições descritas anteriormente, com as amostras positivas apresentando 250 bp.

PCR 2: foi realizada através de PCR em tempo real no aparelho Step One Plus da Applied Biosystems (Figura 4.1) com sondas específicas e *kit Platinum<sup>®</sup> qPCR SuperMix-UDG* (Invitrogen). Para cada amostra foi utilizado 1,0 µl de DNA, 7,25 de mix, 0,375 µl de sonda, 0,15 µL de ROX Dye, 0,15 µL de magnésio e 6,07

de água Milli Q autoclavada, totalizando 15 µL para cada reação. Foram executados 40 ciclos de desnaturação a 95°C por 30 segundos, anelamento a 60°C por 30 segundos e extensão 72°C por 30 segundos.

Para controle da presença de DNA nas amostras e para avaliar se não havia inibidor de reação, todas as amostras foram submetidas a PCR para β globina, nas mesmas condições usadas para HPV, que deveria amplificar para todas as amostras. O resultado final esperado desta era de 269 pares de base. Para evitar contaminação com DNA estranho foram utilizadas salas independentes para cada uma das etapas: extração do DNA, preparação do mix, procedimento da PCR e eletroforese.

Todas as reações foram realizadas utilizando um controle positivo de câncer de colo uterino e um controle negativo de amostra sabidamente negativa para PCR 1 e dois controles negativos, na PCR em tempo real, a fim de estabelecer a confiabilidade da reação (ARAÚJO et al., 2014).

Oligonucleotídeos iniciadores:

β globina:

F: GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC

R: CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC

Oligos gerais para HPV:

MY09: 5´-CGT CCA AAA GGA AAC TGA GC-3´

MY11: 5´-GCA CAG GGA CAT AAC AAT GG-3´

GP5: 5´TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC´ 3

GP6: 5´ GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C´ 3

Sondas para tipagem de HPV:

HPV6

Sonda: 5´-/56-FAM/CACATAACAACCACAAACCCAGCCA/36-TAMSp/-3´

Primer 1: 5´-CCCCAACACCCCTACAATAAAG-3´

Primer 2: 5´-TGTGTTACTGTCCCGCTTG-3´

## HPV11

Sonda: 5'-/56-FAM/TTGTAGTTGTCTGATGTCTCCGTCTGTG/36-TAMSp/-3'

Primer 1: 5'-CCTTGTTATGGTTTTGGTGCG-3'

Primer 2: 5'-ATACTGACCTGTTGCTGTGG-3'

## HPV16

Sonda: 5'-/56-FAM/CCGGAAAGTTACCACAGTTATGCACAGA/36-TAMSp/3'

Primer 1: 5'-GTCATATACCTCACGTCGCAG-3'

Primer 2: 5'-AATGTTTCAGGACCCACAGG-3'

## HPV18

Sonda: 5'-/56-FAM/CGGCATGGGAACTTTCAGTGTCATCT/36-TAMSp/-3'

Primer 1: 5'-CATTGTCCCTAACGTCCTCAG-3'

Primer 2: 5'-TGTGCTGGAGTGGAAATTGG-3'

## HPV31

Sonda: 5'-/56-FAM/TGGTGGTGTGTTGGCTGTTGGTA/36-TAMSp/-3'

Primer 1: 5'-GTGACGAAATATCCTTTGCTGG-3'

Primer 2: 5'-CTCTGGCTCTGTTCTTGGTC-3'

## HPV33

Sonda: 5'-/56-FAM/TCTAGCCCATTTGTTCCATTTTCGCCTT/36-TAMSp/-3'

Primer 1: 5'-ACCTTCCCCTTTATTTCCCAC-3'

Primer 2: 5'-ACAAAGTCAGCACCGTCTAC-3'

## HPV35

Sonda: 5'-/56-FAM/ATTTTATGATCCCTGCCTCCAGCGT/36-TAMSp/-3'

Primer 1: 5'-ACCCAAGGTATCTGGTTTGC-3'

Primer 2: 5'-GACCACGACCTACTTCAACTC-3'

## HPV52

Sonda: 5'-/56-FAM/AGGATCCGGTGCAGGTAAAAGTTGT/36-TAMSp/-3'

Primer 1: 5'-TTGAGGGCGTTGATACAGATG-3'

Primer 2: 5'-TTCGAGAGGTTAATGCAGGC-3'

HPV58

Sonda: 5'-/56-FAM/CAAGCGTGCATCTGCTACACAACACT/36-TAMSp/-3'

Primer 1: 5'-ACACAAACGGTCTACAAGGC-3'

Primer 2: 5'-GGTATAACATCAGGTGGGCAG-3'

#### 4.4 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto seguiu as normas da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, relativa à pesquisa em seres humanos, que torna necessária à aprovação do protocolo de pesquisa por um Comitê de Ética em Pesquisa Institucional.

No termo de consentimento foram esclarecidas a utilização do material biológico, o sigilo dos dados obtidos e a livre decisão de participação do indivíduo. Foi exigido que todos os participantes da amostra autorizassem a sua participação no estudo através de assinatura ou identificação por impressão dactiloscópica.

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará e aprovado pelo Parecer 576.752 de 01 de abril de 2014 (Anexo 1).

#### 4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Os dados, processados em banco de dados criado pelo software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows versão 20.0 (nível de significância do estudo de 5%), foram submetidos à análise descritiva para obtenção das frequências absoluta e relativa das variáveis analisadas, e da prevalência dos desfechos investigados. Na análise bivariada, verificou-se a associação entre cada uma das variáveis independentes e com a variável dependente, pelo teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ).

A infecção por HPV foi considerada a variável dependente na análise multivariada, obtendo-se a razão de prevalência bruta (RP bruta) entre as variáveis analisadas. Utilizou-se a regressão de Poisson para a análise das variáveis

associadas ao desfecho (sexo e idade), controladas por possíveis fatores de confusão (RP ajustada). Nesta etapa, foi aplicado o programa STATA 12.0.

## 5 RESULTADOS

A amostra deste estudo foi constituída de 135 indivíduos, divididos em três grupos de 45, a saber: a) pólipo adenomatoso de cólon (PAC) b) pólipo hiperplásico de cólon (PHC) e c) pólipo hiperplásico gástrico (PHG).

Quando analisada a frequência dos participantes da pesquisa em relação ao sexo, representada na Tabela 5.1, observou-se que a maioria pertencia ao sexo feminino (64,4%, n=87), sendo que 34 apresentavam PAC, 27 PHC e 26 PHG. No sexo masculino (35,6%, n=48) 11 apresentavam PAC, 18 PHC e 19 PHG, com  $p = 0,158$ , não existindo diferença estatisticamente significativa.

Em relação à faixa etária (Tabela 5.1), 19,3% (n=26) tinham até 49 anos de idade, 25,2% (n=34) de 50 a 59 anos, 34,8% (n=47) de 60 a 69 anos e 20,7% (n=28) de 70 ou mais anos de idade.

A faixa etária de 60 a 69 anos apresenta uma maior prevalência de pólipos gástricos e colorretais, contudo sem significância estatística.

**Tabela 5.1-** Características do diagnóstico histopatológico de pólipos gástricos e colorretais segundo sexo e faixa etária. Belém, 2015.

Variáveis	Diagnóstico Histopatológico						Total		p
	PAC		PHC		PHG		n	%	
	n	%	N	%	n	%			
Sexo									
Feminino	34	75,6	27	60,0	26	57,8	87	64,4	0,158
Masculino	11	24,4	18	40,0	19	42,2	48	35,6	
Faixa etária									
Até 49 anos	7	15,6	8	17,8	11	24,4	26	19,3	0,735
50 a 59 anos	10	22,2	12	26,7	12	26,7	34	25,2	
60 a 69 anos	20	44,4	14	31,1	13	28,9	47	34,8	
70 ou + anos	8	17,8	11	24,4	9	20,0	28	20,7	
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100,0</b>	<b>45</b>	<b>100,0</b>	<b>45</b>	<b>100,0</b>	<b>135</b>	<b>100,0</b>	<b>-----</b>

PAC: Pólipo Adenomatoso de Cólon. PHC: Pólipo Hiperplásico de Cólon. PHG: Pólipo Hiperplásico Gástrico.  
p: probabilidade do Teste Qui-quadrado.

A Tabela 5.2 representa a idade média, desvio padrão e mediana segundo diagnóstico histopatológico dos pólipos gástricos e colorretais.

A idade média dos indivíduos com PAC foi de 59,9 com desvio padrão de 11,2 e mediana de 63 anos. Para os indivíduos com PHC a idade média foi de 60,7 e desvio padrão de 11,7 e mediana de 61 anos. No grupo de PHG a idade média observada foi de 58,6, desvio padrão de 13,4 e mediana de 59 anos.

**Tabela 5.2-** Idade média, desvio padrão e mediana segundo diagnóstico histopatológico de pólipos gástricos e colorretais. Belém, 2015.

	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
PAC	59,9	11,2	63	28	78
PHC	60,7	11,7	61	39	85
PHG	58,6	13,4	59	31	95

A Tabela 5.3 demonstra a infecção pelo HPV segundo diagnóstico histopatológico da lesão, sexo e faixa etária.

A infecção pelo HPV foi observada em 35,6% (n=16) dos portadores de PAC. Nos indivíduos portadores de PHC a prevalência foi de 40,0% (n=18) e no grupo de PHG a infecção foi observada em 51,1% (n=23), dando uma prevalência no estudo de 42,2% (n=57).

Quando observada a relação infecção pelo HPV nos pólipos gástricos e colorretais com o sexo (Tabela 5.3), foi verificado que 37,9% (n=33) das mulheres estavam infectadas pelo HPV, enquanto que nos homens a infecção foi de 50,0% (n=24).

Não foi observada significância estatística entre a presença de HPV e diagnóstico histopatológico e sexo.

Em relação à faixa etária, verificou-se maior infecção por HPV na faixa etária de 50 a 59 anos de idade (58,8%, n=20), seguido da faixa etária de 70 ou mais anos com 53,6% (n=15), de 60 a 69 anos (38,3%, n=18). A menor infecção foi encontrada na faixa de até 49 anos com 15,4% (n=4). Foi observada significância estatística entre a faixa etária e a presença de infecção com  $p=0,004$ .

**Tabela 5.3-** Características da infecção por Papilomavírus Humano (HPV) segundo diagnóstico histopatológico da lesão, sexo e faixa etária. Belém, 2015.

Variáveis	Infecção por HPV				Total		p
	Sim		Não		n	%	
	n	%	n	%			
<b>Diagnóstico</b>							
PAC	16	35,6	29	64,4	45	100,0	0,306
PHC	18	40,0	27	60,0	45	100,0	
PHG	23	51,1	22	48,9	45	100,0	
<b>Sexo</b>							
Feminino	33	37,9	54	62,1	87	100,0	0,174
Masculino	24	50,0	24	50,0	48	100,0	
<b>Faixa etária</b>							
Até 49 anos	4	15,4	22	84,6	26	100,0	0,004*
50 a 59 anos	20	58,8	14	41,2	34	100,0	
60 a 69 anos	18	38,3	29	61,7	47	100,0	
70 ou + anos	15	53,6	13	46,4	28	100,0	
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>100.0</b>	<b>78</b>	<b>100.0</b>	<b>135</b>	<b>100.0</b>	<b>-----</b>

PAC: Pólipo Adenomatoso de Cólon. PHC: Pólipo Hiperplásico de Cólon. PHG: Pólipo Hiperplásico Gástrico.  
p: probabilidade do Teste Qui-quadrado. \*Significância estatística

A Tabela 5.4 representa a idade média, desvio padrão e mediana segundo infecção por HPV em pólipos gástricos e colorretais. A idade média dos indivíduos infectados por HPV foi de 61,8, com desvio padrão de 11,8 e mediana de 62 anos. No grupo dos não infectados a idade média foi de 58,3, com desvio padrão de 12,1 e mediana de 60 anos de idade.

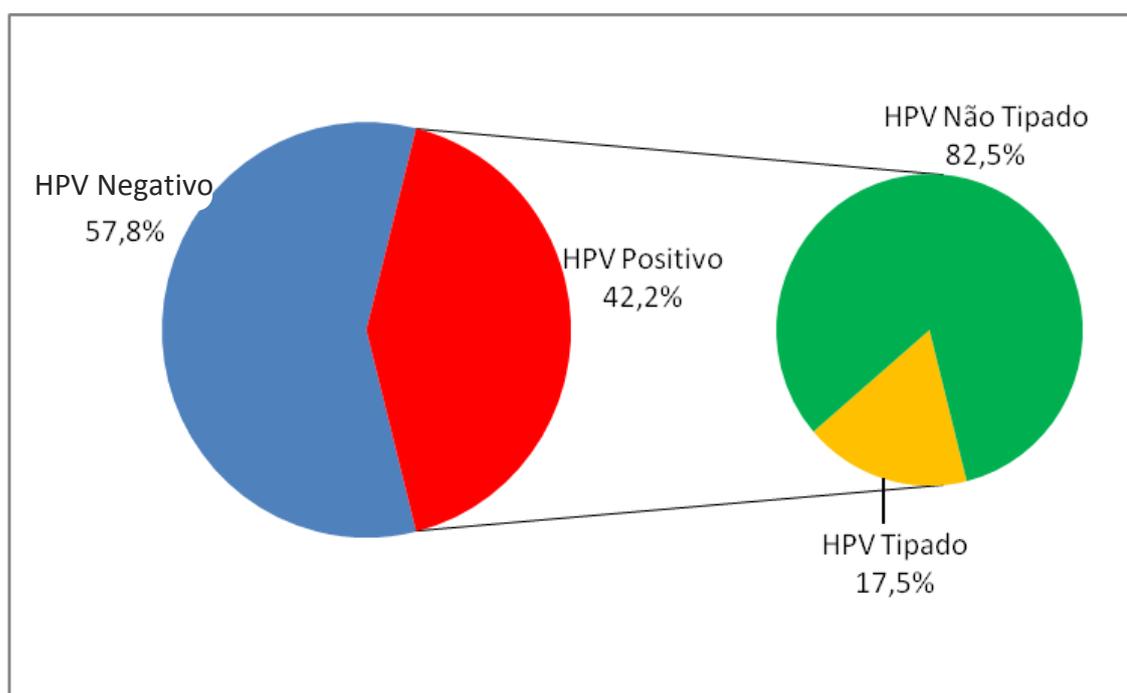
**Tabela 5.4-** Idade média, desvio padrão e mediana segundo infecção por HPV em pólipos gástricos e colorretais. Belém, 2015.

	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Infecção por HPV	61,8	11,8	62	28	95
Não infecção por HPV	58,3	12,1	60	31	85

A Figura 5.1 representa a frequência da detecção do Papilomavírus humano no estudo, assim como a frequência de tipagem.

A prevalência de HPV geral no estudo foi de 42,2%. As 57 amostras positivas para HPV foram submetidas a PCR em tempo real para os subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58. Das amostras tipadas 17,5% foram positivas para um dos subtipos testados.

**Gráfico 5.1-** Frequência da detecção de Papilomavírus humano (HPV) e da tipagem genéticas em pólipos gástricos e colorretais. Belém, 2015.



A Tabela 5.5 demonstra a frequência de HPV de acordo com o diagnóstico histopatológico das amostras selecionadas.

Nenhuma amostra foi reagente aos subtipos 6, 11 e 58.

Cinco amostras foram positivas para HPV 18, sendo três de PAC, 01 de PHG e 1 de PHC. Duas amostras foram positivas para HPV 16 (uma para PAC e PHG) e HPV 35 (PAC) e uma amostra foi reagente para HPV 31, outra para 33 e para o 52 isoladamente. Duas amostras de PAC estavam coinfectadas pelos HPV 18 e 35.

**Tabela 5.5-** Frequência da detecção do Papilomavírus Humano (HPV) e das tipagens genéticas em pólipos gástricos e colorretais. Belém, 2015.

Variáveis	n	%	PAC	PHG	PHC
Infecção por HPV	57/135	42,2	16	18	23
Tipagem realizada	10/57	17,5	7/16	2/18	3/23
HPV 16	2/57	3,5	+	+	-
HPV 18	5/57	8,8	+++	+	+
HPV 31	1/57	1,8	-	-	+
HPV 33	1/57	1,8	-	-	+
HPV 35	2/57	3,5	++	-	-
HPV 52	1/57	1,8	+	-	-

PAC: Pólipo Adenomatoso de Cólon. PHC: Pólipo Hiperplásico de Cólon. PHG: Pólipo Hiperplásico Gástrico (+): caso de tipagem de HPV.

A análise multivariada demonstrou uma maior prevalência de infecção por HPV em relação as faixas etárias acima de 49 anos, não sendo verificada diferenças na prevalência nas demais variáveis, sexo e diagnóstico histopatológico da lesão (Tabela 5.6).

**Tabela 5.6-** Resultado da modelagem estatística por análise de regressão para a infecção por Papilomavírus humano (HPV) em pólipos gástricos e colorretais segundo a razão de prevalência (RP) do diagnóstico histopatológico da lesão, sexo e faixa etária. Belém, 2015.

Variável	RPbruta (IC <sub>95%</sub> )	p	RPajustada (IC <sub>95%</sub> )	p
<b>Sexo</b>				
Masculino	1.32 (0.89-1.95)	0.167	1.35 (0.92-1.96)	0.122
Feminino	1		1	
<b>Faixa etária</b>				
70 anos ou mais	3.48 (1.32-9.17)	0.012	3.56 (1.36 - 9.31)	0.010
60 a 69 anos	2.49 (0.94-6.60)	0.067	2.80 (1.05 - 7.49)	0.040
50 a 59 anos	3.82 (1.48-9.86)	0.006	4.12 (1.60-10.64)	0.003
Até 49 anos	1		1	
<b>Diagnóstico histopatológico</b>				
Pólipo hiperplásico gástrico	1.44 (0.88-2.34)	0.145	1.40 (0.86-2.28)	0.173
Pólipo hiperplásico de cólon	1.12 (0.66-1.92)	0.665	1.04 (0.62-1.74)	0.883
Pólipo adenomatoso de cólon	1		1	

RPbruta: RP das variáveis não ajustadas - análise bivariada. RPajustada: RP das variáveis ajustadas entre si - análise múltipla. IC<sub>95%</sub>:Intervalo de confiança de 95%. p: nível descritivo do teste de associação  $\chi^2$ .

## 6. DISCUSSÃO

Carcinomas do trato digestivo são um grupo de cânceres caracterizados por alto risco de ocorrência e uma alta taxa de mortalidade. Estudos atuais têm permitido conhecer a epidemiologia, patologia e patogênese destes carcinomas. Os agentes virais têm sido relacionados com a instalação e evolução dos cânceres colorretais, anal, genital e bucal (SNIETURA et al., 2014; ZAUBER et al., 2012).

Estudos na literatura sugerem que viroses humanas, incluindo Citomegalovírus humano, Papilomavírus humano e vírus Epstein-Barr tem papel no início ou promoção do câncer colorretal (MILITELLO et al., 2009).

Os pólipos gástricos e intestinais, principalmente os adenomatosos, têm sido descritos como lesões cancerizáveis (ZHOU et al., 2007; YAMADA et al., 1991).

Infecção pelo Papilomavírus humano tem sido associada com lesões genitais, perianais e oral, benignas e malignas. O papel do HPV nas patogêneses do câncer colorretal e adenomas ainda é indeterminada (MLYNARCZYK et al., 2009).

Este estudo teve como objetivo verificar a prevalência do Papilomavírus humano nos pólipos gástricos e colorretais e identificar os principais subtipos presentes na amostra selecionada.

A amostra foi constituída de 135 indivíduos com idade entre 28 a 95 anos de idade, sendo que 60,0% (n=81) da amostra tinha de 50 a 69 anos de idade, com concentração de 34,8%(n=47) na faixa etária de 60 a 69 anos.

A idade média dos indivíduos com PAC foi de 59,9 com desvio padrão de 11,2 e mediana de 63 anos. Para os indivíduos com PHC a média foi de 60,7 e desvio padrão de 11,7 e mediana de 61 anos. Já no grupo de PHG a média foi de 58,6, desvio padrão de 13,4 e mediana de 59 anos.

Para Burnstein e Hicks (2011) a taxa de prevalência dos pólipos intestinais verificada em colonoscopia em indivíduos acima de 50 anos é de 24-47%, duplicando entre 50 e 60 anos, apesar de não aumentar com a idade, como é verificada na incidência do câncer colorretal.

Burnett-Hartman et al. (2012) em amostra de pólipos hiperplásicos colorretal encontraram maior prevalência destes pólipos de 45 a 64 anos (71%, n=69).

García-Alonso et al. (2011) em metanálise de 6307 endoscopias digestivas altas encontrou 269 pólipos gástricos (4,2%), sendo a média de idade de 64,93 anos, com desvio padrão de  $\pm 15,23$ , superior a encontrado neste estudo.

O Papilomavírus humano está sendo relacionado como fator de risco ao câncer colorretal, assim como os pólipos têm sido indicados como fator de risco ao câncer colorretal e gástrico.

A comprovação da presença do HPV nos pólipos gástricos e intestinais tem sido estudada, mas poucos estudos foram efetuados no mundo, em especial no Brasil. A maioria dos estudos realizados envolvendo a relação entre a área gástrica e intestinal verificaram a prevalência de HPV no câncer colorretal e gástrico e não nos pólipos (DAMIN et al., 2007; CHENG et al., 1995).

A prevalência de HPV geral neste estudo foi de 42,2%, com 57 amostras reagentes a PCR, sendo observada prevalência em 35,6% (n=16) no grupo de PAC, 40%(n=18) no grupo de PHC e 51,1% (n=23) no grupo de PHG. Quando verificada a prevalência entre os grupos a maior prevalência foi observada nos pólipos hiperplásicos gástricos, mas não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,306).

Toru et al. (2012) revisou 1000 colonoscopias, selecionando 48 biopsias, dividindo equitativamente em dois grupos de adenomas (tubulares e vilosos), tendo encontrado a presença de HPV em 4 dos adenomas vilosos e 01 em adenoma tubular. A média de idade foi de 68,3 com desvio padrão  $\pm 12,7$ .

Em relação à infecção por HPV com o sexo, foi verificado que 37,9% (n=33) das mulheres estavam infectadas pelo HPV, enquanto que nos homens a infecção foi de 50,0% (n=24). Não foi observada significância estatística entre a presença de HPV e diagnóstico histopatológico e sexo.

A idade média dos indivíduos infectados por HPV foi de 61,8, desvio padrão de 11,8 e mediana de 62 anos. Os indivíduos com maior (95) e menor idade (28) estavam infectados por HPV.

Entre os não infectados por HPV a idade média foi de 58,3 com desvio padrão de 12,1 e mediana de 60 anos.

A maioria dos indivíduos participantes deste estudo era do sexo feminino (87 mulheres). Estudos relatam que as mulheres procuram mais frequentemente os serviços de saúde para atendimento preventivo do que os homens (CARVALHO et al., 2000). Em relação ao trato intestinal as mulheres apresentam maior queixa de constipação intestinal e aceitam com maior aderência a solicitação de colonoscopia.

Quando observada à faixa etária, verificou-se maior infecção por HPV na faixa etária de 50 a 59 anos de idade (58,8%, n=20), seguido da faixa etária de 70

ou mais anos com 53,6% (n=15), de 60 a 69 anos (38,3%, n=18). A menor infecção foi encontrada na faixa de até 49 anos com 15,4% (n=4). Foi observada significância estatística entre a faixa etária e a presença de infecção com  $p=0,004$ .

A análise multivariada demonstrou uma maior prevalência de infecção por HPV em relação às faixas etárias acima de 49 anos, não sendo verificadas diferenças na prevalência nas demais variáveis, sexo e diagnóstico histopatológico da lesão.

As amostras positivas para HPV, cinquenta e sete, foram submetidas a PCR em tempo real para os subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58. Das amostras tipadas 17,5% (n=10) foram positivas para um dos subtipos testados.

O HPV está dividido em HPV de baixo risco (6, 11, por exemplo), considerados não oncogênicos e de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 entre outros), considerados oncogênicos (MLYNARCZYK, et al., 2009).

Das amostras submetidas a PCR para tipagem, cinco amostras foram positivas para HPV 18, sendo três de PAC, 01 de PHG e 1 de PHC. Duas amostras foram positivas para HPV 16 (uma para PAC e PHG) e HPV 35 (PAC) e uma amostra foi reagente para HPV 31, outra para HPV 33 e para o HPV 52 isoladamente. Duas amostras de PAC estavam coinfectadas pelos HPV 18 e 35. Quarenta e sete amostras (82,5%) não reagiram aos nove tipos testados neste estudo. Estudo complementar será realizado para testar mais tipos de HPV que possam estar envolvidos na infecção destas amostras.

McGregor et al. (1993) selecionaram amostras de 38 carcinomas de cólon, 21 adenomas tubulovilosos colorretais e 24 amostras de mucosas normais de cólon da Universidade de Nevada e verificaram a presença de HPV em 13 de 38 carcinomas (32%), 8 de 21 adenomas (38%) e 2 de 24 biopsias (8%). Nesse trabalho os autores identificaram a presença dos subtipos 6,11,16,18 e 33 de HPV. A prevalência de PAC obtida neste estudo (35,6%) foi próxima a encontrada pelo referido estudo.

No presente estudo o HPV 18 foi o mais encontrado (5/10), seguido dos subtipos 16 e 35 (2/10) de cada.

Cheng et al. (1995) analisaram 70 carcinomas colorretais e 37 adenomas de cólon. O DNA de HPV foi detectado em 11(29,7%) de 37 adenomas e em 37(52,9%) amostras de 70 carcinomas. O HPV 16 foi especialmente positivo no estudo (4 de 11 dos adenomas e 26 de 37 dos carcinomas).

Damin et al. (2007) detectaram a presença de HPV em 83,3% dos pacientes com câncer colorretal. O HPV 16 também foi o tipo viral mais detectado estando presente em 68,3% dos casos.

Mlynarczyk et al. (2009) pesquisaram a ocorrência de HPV 6/11 e HPV 16/18 em câncer de colón, pólipos e tecidos normais através da reação em cadeia da polimerase (PCR). HPV 16 e HPV 18 foram detectados mais frequentemente em câncer de cólon (67%) e adenomas (56%) que na mucosa normal do cólon (28%). Para HPV 6 e HPV 11 não houve diferença significativa. Os resultados sugeriram que os tipos 16 e 18 de HPV poderiam ter um possível papel na patogênese no câncer de cólon e pólipos.

Burnett-Hartman et al. (2011) verificaram a associação entre HPV e pólipos colorretais. Foram selecionados 176 indivíduos (homens e mulheres) com adenomas colorretais, 87 com pólipos hiperplásicos e 250 controles livres de pólipos através de PCR em tempo real para HPV 16 e 18 e SPF PCR para 43 outros tipos. O estudo não encontrou associação entre HPV e os pólipos colorretais, mas sugeriu a possibilidade de associação entre o HPV e os pólipos no sexo masculino.

Outro estudo de Burnett-Hartman et al. (2012) procurou investigar a associação do HPV com pólipos no sexo masculino, porém não foi observada associação entre presença de HPV oncogênicos (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58) em 97 pólipos hiperplásicos de cólon e infecções transmitidas sexualmente em homens de 30 a 74 anos de idade em Minnesota.

Gornick et al. (2010) verificaram a associação do HPV com câncer colorretal em 279 amostras de tecidos de câncer congelados ou parafinados provenientes do Estados Unidos, Israel e Espanha, não encontrando nenhuma amostra reativa a PCR por GP5-GP6.

Estudos verificando a presença de HPV em pólipos gástricos são raros. A maioria dos estudos existentes está relacionada com o câncer gástrico.

O achado casual de pólipos gástricos durante o curso da rotina endoscópica é um fato cada vez mais comum. Os pólipos hiperplásicos gástricos têm sido considerados como capazes de desenvolver malignidade. Com o advento dos inibidores da bomba de prótons e seu uso indiscriminado tem ocorrido um aumento da prevalência dos pólipos hiperplásicos e de glândulas fúndicas do estômago (MONTENEGRO-MOLINA et al., 2011; GARCÍA-ALONSO et al., 2011).

O *Helicobacter pylori* é considerado o agente etiológico do câncer gástrico. Estudos existentes predominantemente verificam a presença ou associação do *H. pylori* com os pólipos ou câncer gástrico (JAIN; CHETTY, 2009; ZHOU et al., 2007; ASHKTORAB et al., 2003).

Snietura et al. (2014) verificaram a presença do HPV de alto risco em 84 indivíduos com adenocarcinoma gástrico através da técnica de PCR. Nenhuma amostra foi positiva para HPV de alto risco.

No presente estudo a infecção por HPV nos pólipos hiperplásicos gástricos foi de 51,1% (23 positivas de quarenta e cinco amostras), com uma amostra positiva para HPV 16 e outra para HPV 18. Esta prevalência de 51,1% representa um nível de infecção preocupante apesar de não ter tido significância estatística, sugerindo que esses pacientes deveriam ser acompanhados para verificar a evolução da infecção e evitar a progressão da doença e possível evolução a carcinoma.

O câncer de cólon e reto, juntamente com o câncer de estômago, estão entre os seis tipos mais prevalentes de câncer no Brasil. O câncer de cólon e reto foi estimado como o terceiro mais prevalente na população e o do estômago como o quinto mais prevalente para o ano de 2014, excluindo o câncer de pele do tipo não melanoma. Juntos tem uma estimativa de 52.990 casos novos de câncer, sendo 32.600 de cólon e reto e 20.390 de estômago (INCA, 2014).

O câncer de cólon e reto tem um bom prognóstico se diagnosticado em estágio inicial. A sobrevida média global em cinco anos é em torno de 55% nos países desenvolvidos e 40% nos em desenvolvimento. A história natural dessa neoplasia favorece a detecção precoce, já que pesquisa de sangue oculto e métodos endoscópicos, que métodos de detecção precoce podem diagnosticar e remover pólipos colorretais, bem como tumores em estágios bem iniciais. Já o câncer de estômago não possui um bom prognóstico, sendo a razão Mortalidade/Incidência (M/I) considerada alta em todo o mundo. A sobrevida de cinco anos é considerada baixa tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (INCA, 2014).

A confirmação da associação entre HPV e a presença de pólipos gástricos e intestinais é importante para estabelecer o HPV como fator de risco para desenvolvimento de lesões cancerígenas, estabelecendo se for o caso, parâmetros para meios de diagnóstico precoce do câncer gástrico e colorretal, com um tratamento imediato, com utilização de medidas preventivas que possam ser

propostas ao Sistema Único de Saúde, já que atualmente não existem políticas de rastreamento populacional desses cânceres. A adoção de medidas de rastreamento, detectariam lesões em estágios iniciais, diminuindo assim os altos custos de tratamento do câncer e melhorando a sobrevida dos indivíduos afetados pela doença, melhorando assim sua qualidade de vida.

## 7. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste estudo pode-se concluir:

7.1. A prevalência do HPV nos pólipos gástricos e intestinais através da reação em cadeia da polimerase foi de 42,2%.

7.2. Das amostras positivas para HPV 17,5% foram positivas para os subtipos testados. O mais prevalente foi o HPV 18 (8,8%), seguido do HPV 16 e HPV 35 (3,5% cada). Os HPVs subtipos 31, 33 e 52 foram observados em 1,8% das amostras. Nenhuma amostra foi positiva para os subtipos 6, 11 e 58.

7.3. Em relação aos grupos estudados, o HPV teve prevalência de 35,6% nos pólipos adenomatosos de cólon (PAC), 40,0% nos pólipos hiperplásicos de cólon (PHC) e 51,1% nos pólipos adenomatosos gástricos (PAG), não sendo encontrada associação estatística entre os tipos de pólipos e a infecção pelo HPV.

7.4. Não houve associação entre a infecção por HPV nos pólipos gastrointestinais entre homens e mulheres. A infecção foi presente em 50% dos homens e em 37,9% das mulheres.

7.5. Foi observada significância estatística entre faixa etária e infecção por HPV, com p-valor <0,004.

## 8. REFERÊNCIAS

ARAÚJO, M.V.A.; PINHEIRO, H.H.C.; PINHEIRO, J.J.V.; QUARESMA, J.A.S.; FUZII, H.T.; MEDEIROS, R.C. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) em Belém, Pará, Brasil, na cavidade oral de indivíduos sem lesões clinicamente diagnosticáveis. **Cad. Saúde Pública**, v.30, n.5, p.1115-1119, Rio de Janeiro, maio, 2014.

ASHKTORAB, H.; AHMED, A.; LITTLETON, G.; WANG, X.W.; ALLEN, C.R.; TACKEY, R.; WALTERS, C.; SMOOT, D.T. p53 and p14 increase sensitivity of gastric cells to H. pylori-induced apoptosis. **Digestive Diseases and Sciences**, v.48, n.7, p.1284-1291. 2003.

AUDEAU, A.; HAN, H.W.; JOHNSTON, M.J.; WHITEHEAD, M.W.; FRIZELLE, F.A. Does human papiloma vírus have a role in squamous cell carcinoma of the colon and upper rectum? **EJSO**, v.28, p.657-660. 2002

BOGLIOLO. L. **Bogliolo, Patologia**. Editor. Geraldo Brasileiro Filho. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1524 p.

BOULET, G.; HORVATH, C.; BROECK, D.V.; SAHEBALI, S.; BOGERS, J. Human papillomavirus: E6 and E& oncogenes. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.39, p. 2006-2011. 2007. Disponível em: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Acesso em: 23 set. 2012.

BURNETT-HARTMAN, A.N.; NEWCOMB, P.A.; MANDELSON, M.T.; GALLOWAY, D.A.; MADELEINE, M.M.; WURSCHER, M.A.; CARTER, J.J.; MAKAR, K.W.; POTTER, J.D.; SCHWART, S.M. No evidence for papillomavirus in the etiology of colorectal polyps. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prev**, v.20, n.10, October, 2011.

BURNETT-HARTMAN, A.N.; NEWCOMB, P.A.; SCHWART, S.M.; BOSTICK, R.M.; PAWLITA, M.; WATERBOER, T.; POTTER, J.D.; No association between antibodies to sexually transmitted infections and colorectal hyperplastic polyps in men: Minnesota Cancer prevention Research Unit polyp Study. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prev**, v.21, n.9, September, 2012.

BURNSTEIN, M.J.; HICKS, T. Pólipos. In: BECK, D.E.; ROBERTS, P.L.; ROMBEAU, J.L.; STAMOS, M.J.; WEXNER, S.D. **Manual de Cirurgia Colorretal da ASCRS**. Rio de Janeiro: Di Livros. 2011. P. 475-488.

BUYRU, N.; TEZOL, A.; DALAY, N. Coexistence of K-ras mutations and HPV infection in colon cancer. **BMC Cancer**, v.6, n. 115, p.1.5. 2006. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/6/115>. Acesso em: 21 jan. 2015.

CAMPOS, F.G.; FIGUEIREDO, M.N.; MARTINEZ, C.A.R. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. **World J Gastrointest Surg**, v.7. n.3, p. 25-32. 2015.

CARTER, J.R.; DING, Z.; ROSE, B.R. HPV infection and cervical disease: a review. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.51, p. 103-108. 2011.

CARVALHO, G.; ROSEMBURG, C.P.; BURALLI, K.O. Avaliação de ações e serviços de saúde. **Mundo Saúde**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 72-88, jan./fev. 2000.

CHAUDHARY, A.K.; SINGH, M.; SUNDARAM S.; MEHROTRA. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. **Head & Neck Oncology**. v.1; n.22, p.1-12, 2009. Disponível em: [www.headandneckoncology.org/content/1/1/22](http://www.headandneckoncology.org/content/1/1/22). Acesso em: 14 set. 2012.

CHENG, J. Y.; SHEU, L. F.; MENG, C. L.; LEE, W. H.; LIN, J. C. Detection of human papillomavirus DNA in colorectal carcinomas by polymerase chain reaction. **Gut**. v.37, p.87-90. 1995.

CORRENTI, M.; RIVERA, H.; CAVAZZA, M.E. Detection of human papillomaviruses of high oncogenic potential in oral squamous cell carcinoma in a Venezuelan population. **Oral diseases**. v.10, p.163-166. 2004.

DAMIN, D.C.; CAETANO, M.B.; ROSITO, M.A.; SCHWARTSMANN, G.; DAMIN, A.S.; FRAZZON, A.P.; RUPPENTHAL, R.D.; ALEXANDRE, C.O. Evidence for an association of human papillomavirus infection and colorectal cancer. **Eur J Surg Oncol**, v.33, n.5, p.569-574. 2007.

DESCHOOLMEESTER, V.; VAN MARCK, V.; BAAY, M.; WEYN, C.; VERMEULEN, P.; VAN MARCK, E.; LARDON, F.; FONTAINE, V.; VERMORKEN, J.B. Detection of HPV and the role of p16<sup>INK4A</sup> overexpression as a surrogate marker for the presence of functional HPV oncoprotein E7 in colorectal cancer. **BMC Cancer**, v.10, n.117, p.1-10. 2010.

DIAS, A.P.T.P.; GOLLNER, A.M.; TEIXEIRA, M.T.B. Câncer colorretal, rastreamento, prevenção e controle. **HU rev**, Juiz de Fora, v.33, n.4, p.125-131, out./dez. 2007.

FOLDVARI, M. HPV infections: can they be eradicated using nanotechnology? **Nanomedicine**, v.8, p. 131-135, 2012.

GARCÍA ALONSO, F.J.; MARTÍN-MATEOS, R.M.; GONZÁLEZ-MARTÍN, J.A.; FORUNY, J.R.; VÁSQUEZ-SEQUEIROS, E.; BOIXEDA DE MIQUEL, D.M. Gastric polyps: analysis of endoscopic and histological features in our center. **Rev Esp Enferm Dig**, v.8, p. 416-420. 2011.

GORNICK, M.C.; CASTELLSAGUE, X.; SANCHEZ, G.; GIORDANO, T.J.; VINCO, M.; GREENSON, J.K.; CAPELLA, G.; RASKIN, L.; RENNERT, G.; GRUBER, S.B.; MORENO, V. Human papillomavirus is not associated with colorectal cancer in a large international study. **Cancer causes Control**, v.21, p.737-743. 2010.

HABR-GAMA, A. Câncer colorretal – a importância de sua prevenção. **Arq Gastroenterol**, v.42, n.1, p. 2-3. 2005.

HOOTS, B.E.; PALEFSKY, J.M.; PIMENTA, J.M.; SMITH, J.S. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. **Int. J. Cancer**. v. 124, p. 2375-2383. 2009.

HUANG, C.Z.; LAI, R.X.; MAI, L.; ZHOU, H.L.; CHEN, H.J.; GUO, H.X. Relative risk factors associated with the development of fundic gland polyps. **Eur J gastroenterol Hepatol**. v.26, n.11, p.1217-1221. 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2014**: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124 p.

JAIN, R.; CHETTY, R. Gastric hyperplastic polyps: a review. **Dig Dis Sci**, v.54, p.1839-1846. 2009.

JASS, J.R. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link?. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v.2, n.1, p.1-8. 2004.

LONWORTH, M.S.; LAIMINS, L.A. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.68, n.2, p.362-372, 2004.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R.N. Cavidade oral e trato gastrointestinal. In: \_\_\_\_\_. **Robbins Patologia Básica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

KUMAR, V.; FAUSTO, N.; ABBAS, A.K. **Robbins & Cotran Patologia**: Bases Patológicas das Doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

MADKAN, V.K.; COOK-NORRIS, R.H.; STEADMAN, M.C.; ARORA, A.; MENDOZA, N.; TYRING, S.K. The oncogenic potential of human papillomaviruses: a review on the role of host genetics and environmental cofactors. **Br J Dermatol**, v.157, n.2, p. 228-241. 2007.

MAMMAS, I.N.; SOURVINOS, G.; ZARAVINOS, A.; SPANDIDOS, D.A. Vaccination against Human Papilloma Virus (HPV): epidemiological evidence of HPV in non-genital cancers. **Pathol. Oncol. Res**, v.17, p.103-119. 2011.

MANZIONE, C.R.; NADAL, S.R. Papilomavírus humano e sua associação com o carcinoma colorretal. **Rev Bras Coloproct**, v.30, n.4, p.462-464. 2010.

MANZIONE, C.R.; NADAL, S.R.; NADAL, M.A.; MELO, S.V.M. Análise morfológica e histológica de pólipos colorretais submetidos à ressecção endoscópica. **Rev Bras Coloproct**, v.24, n.2, p.119-125. 2004.

MCGREGOR, B.; BYRNE, P.; KIRGAN, D.; ALBRIGHT, J.; MANALO, P.; HALL, M. Confirmation of the association of human colon papillomavirus with human colon cancer. **The American Journal of Surgery**. v.166, pg.738-742.1993

MILITELLO, V.; TREVISAN, M.; SQUARZON, L.; BIASOLO, M.A.; RUGGE, M.; MILITELLO, C.; PALÙ, G.; BARZON, L. Investigation on the presence of polyomavirus, herpesvirus, and papillomavirus sequences in colorectal neoplasms and their association with cancer. **Int. J. Cancer**, v.124, p. 2501-2503. 2009.

MLYNARCZYK, B.; MALEJCZYK, M.; MUSZYN'SKI, J.; MAJEWSKI, S. The occurrence of human papillomavirus-HPV in the biopsies from colon polyps and cancer. **Medycyna Dóswiadczalna I Mikrobiologia**, v.61, n.2, p.191-196. 2009.

MONTENEGRO-MOLINA, W.; ZAMORANO-OROZCO, Y.; LUZ-MARTÍNEZ-GARCÍA, C. Prevalencia de pólipos gástricos y su correlación histopatológica em el Hospital "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro". **Endoscopia**, v.23, n.1, p.23-28, 2011.

MORAIS, D.J.; YAMANAKA, A.; ZEITUNE, J.M.R.; ANDREOLLO, N.A. Pólipos gástricos: análise retrospectiva de 26000 endoscopias digestivas. **Arq Gastroenterol**, v.44, n.1, p.14-17, 2007.

MORAES, L.A.R. Pólipos e divertículos do estômago e do duodeno. In: COELHO, J.C.U. **Aparelho digestivo. Clínica e cirurgia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu. 2005. p. 584-589.

MUZAFFAR, M.; IRLAN, J.; MOHAMED, I. Association of hyperplastic polyposis syndrome, colorectal cancer and meningioma. **Hematol Oncol Stem Cell Ther**, v.4, n.3, p.136-137. 2011.

NAIR, S. PILLAI, M.R. Human papillomavirus and disease mechanisms: relevance to oral and cervical cancers. **Oral diseases**, v.II, p.350-359. 2005.

NEVES, F.J.; MATTOS, I.E.; KOLFMAN, R.J. Mortalidade por câncer de cólon e reto nas capitais brasileiras no período 1980-1997. **Arq Gastroenterol**, v.42, n.1, p. 63-70. 2005

OLIVEIRA, M.C.; SOARES, RC.; PINTO, L.P.; COSTA, A.L.L. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 69, n. 4, p. 553-559, jul./ago. 2003.

OLIVEIRA, M.C.; SOARES, R.C.; COSTA, A.L.L. Ação oncogênica do papilomavírus humano. **Revista Brasileira de Patologia Oral**. 2002. Disponível em [www.patologiaoral.com.br/texto06.asp](http://www.patologiaoral.com.br/texto06.asp). Acesso em: 04 mar. 2012.

REX, D.K. Colorectal câncer screening. **American Society of Gastrointestinal Endoscopy**, v.14, n.4, 2007.

ROMANOS, M.T.V.; SANTOS, N.S.O.; FERREIRA, D.C.; MENDES, G.S.; OLIVEIRA, D.P.; MIRANDA, M.F.S. Viroses oncogênicas. In: SANTOS, N.S.O.; ROMANOS, M.T.V.; WIGG, M.D. **Introdução a virologia humana**. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan. 2 ed. 2008. p. 448-478.

ROMERO, L.H.E.; SIANCAS, J.N. Pólipos epiteliales gástricos. **Revista de Gastroenterología Del Peru**, v.23, n.4, p.277-292, 2003.

ROSA, M.I.; MEDEIROS, L.R.; ROSA, D.D.; BOZZETI, M.C.; SILVA, F.R.; SILVA, B.R. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cad. Saúde Pública**, v.25, n.5, Rio de Janeiro, maio, 2009.

SAHA, D.; ROMAN, C.; BEAUCHAMP, D. New strategies for colorectal cancer prevention and treatment. **World J Sur**, v.26, p. 762-766, 2002.

SANTORO, S.; MALZONI, C.E.; STRASSMANN, V.; GAMA-RODRIGUES, J.J. Tratamento cirúrgico. In: GAMA-RODRIGUES, J.J.; DEL GRANDE, J.C.; MARTINEZ, J.C. **Tratado de clínica cirúrgica do sistema digestório**. v.1. São Paulo: Atheneu. 2004.

SILVA, H.L.M.A.; BATISTA, L.V.C.; MOURA, L.L.; TAVARES JUNIOR, L.C.V.; AROUCHA, J.; BELO, S.G.; LINS NETO, M.A. Indicação da anoscopia de alta resolução e citologia anal na prevenção de HPV e câncer colorretal em pacientes portadores de HIV. **Rev Bras Coloproct**, v.30, n.4, p. 393-398. 2010.

SNIETURA, M.; WANICZEK, D.; PIGLOWSKI, W.; KOPEC, A.; NOWAKOWSKA-ZAJDEL, E.; LORENC, Z.; MUC-WIERGON. Potential role of human papiloma vírus in the pathogenesis of gastric câncer. **World J Gastroenterol**, v.20, n.21, p.6632-6637, 2014

SNUSTAD, D.P.; SIMMONS, M.J. A base genética do câncer. In: \_\_\_\_\_. **Fundamentos de genética**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 4. ed. 2008. p.716-740.

SOARES, R.C.; CAMPELO, A.J.T.; OLIVEIRA, M.C.; GALVÃO, H.C. Lesões verrucosas orais. **RGO**, Porto Alegre, v.53, n.3, p. 201-205, jul./ago./set. 2005.

SOHAL, D.; SUN, W.; HALLER, D. Pancreatic, gast, and other gastrointestinal cancers. **ACP Medicine**, p. 1-29, 2007.

SOUTO, R.; FALHARI, J.P.B.; CRUZ, A.D. O papilomavírus humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.51, n.2, p. 155-160. 2005.

STATISTICAL PACKAGE FOR SOCIAL SCIENCES. **Release 20.0 for Windows**. Chicago: SPSS. 2011.

STATA CORPORATION. **Version 12.0 for Windows**. Texas: College Stationn. 2011.

TOMEIO, C.A. Prevention of colon cancer in the United State, Harvard report on cancer prevention. **Cancer causes control**, v.10, p. 167-180, 1999.

TORRES NETO, J.R.; ARCIERI, J.S.; TEIXEIRA, F.R. Aspectos epidemiológicos dos pólipos e lesões plano-elevadas colorretais. **Rev Bras Coloproct**, v.30, n.4, p. 419-429. 2010.

ZAUBER, A.G.; WINAWER, S.J.; O'BRIEN, M.J.; LANSDORP-VOGELAAR, I.; BALLEGOOIJERT, M.; HANKEY, B.F.; SHI, W.; BOND, J.H; SCHAPIRO, M.; PANISH, J.; STEWART, E.T.; WAYE, J.D. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. **N Engl J Med**, v.366, n.8, p.687-696. 2012.

ZHOU, Y.; LI, N.; ZHUANG, W.; LIU, G.J.; WU, T.X.; YAO, X.; DU, L.; WEI, M.L.; WU, X.T. P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: a meta-analysis of the literature. **Int. J. Cancer**, v.121, p.1481-1486. 2007.

WONG, A.K.; CHAN, R.C.; AGGARWAL, N.; SINGH, M.K.; NICHOLS, W.S.; BOSE, S. Human papillomavirus genotypes in anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma as detected in tissue biopsies. **Modern Pathology**, v.23, p.144-150. 2010.

WYNTER, C.V., et al. Methylation patterns define two types of hyperplastic polyp associated with colorectal cancer. **Gut**, v.53, p.573, 2004.

WU, Y.; FAN, Y.; JIANG, Y.; WANG, Y.; LIU, H.; WEI, M. Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: A comparative study. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**. v.9, n.2, p.205-208. 2013.

YU, H.G.; SHUN, L.B.; LUO, H.S.; HUANG, H.; YU, B.P.; YU, J.P.; MEIER, J.J; SCHRADER, H.; BASTIAN, A.; SCHMITZ, F.; SCHMIDT, W.E. Deletion of the FHIT gene in human colorectal cancer is independent of high-risk HPV infection. **Int J Colorectal Dis**, v.17, p. 396-401. 2002.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1 – PARECER DO CEP

NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL-NMT/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM PÓLIPOS INTESTINAIS

**Pesquisador:** Marzell Viana de Aragão Araújo

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 18743214.2.0000.5172

**Instituição Proponente:** Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA

**Patrocinador Principal:** Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 576.752

**Data da Relatoria:** 01/04/2014

**Apresentação do Projeto:**

Pólipo refere-se a uma lesão macroscopicamente visível ou a um tumor que se projeta a partir de uma superfície epitelial. No Brasil, o cólon e o reto estão entre as seis localizações mais frequentes de neoplasia. São fatores de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal são o consumo excessivo de carne vermelha, embutidos, bebidas alcoólicas, o tabagismo, a obesidade e o sobrepeso. A história familiar de câncer colorretal e a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino também são considerados fatores de risco. A incidência e a mortalidade do câncer colorretal também aumentam com a idade. Estudos epidemiológicos, clínicos e genéticos observaram que 90% dos cânceres colorretais (CCR) evoluem a partir dos pólipos adenomatosos (pólipos neoplásicos) e o período de evolução da mucosa normal para adenoma e depois carcinoma é de dez a vinte anos aproximadamente, promovendo um intervalo de tempo excelente para intervir nos fatores de risco e promover a prevenção da malignidade. Com o desenvolvimento da Biologia Molecular vírus oncogênicos, como o Papilomavírus humano (HPV), passaram a ter sua relação como fator de risco da carcinogênese comprovada. O HPV tem sido implicado como um significativo fator de risco na carcinogênese anal. O carcinoma espinocelular (CEC) é o câncer mais comum na região anal. Estudos epidemiológicos indicam alta prevalência do HPV no câncer anal. Considerando que os pólipos Intestinais, principalmente os adenomatosos, assim como o HPV estão relacionados como fatores de risco ao desenvolvimento

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-8857

CEP: 66.055-240

E-mail: cepbel@ufpa.br

NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL-NMT/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 576.752

do câncer colorretal o objetivo desse estudo é verificar a prevalência do HPV nos pólipos intestinais e os principais tipos encontrados nesta lesão. Para identificação e tipagem viral será realizada a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR).

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo primário:

Verificar a prevalência do HPV nos pólipos Intestinais.

Objetivos secundários:

1. Verificar a prevalência do DNA do HPV em pólipos Intestinais;
2. Verificar a prevalência dos subtipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58 nos pólipos infectados por HPV;
3. Correlacionar a infecção pelo HPV com o tipo de pólipo Intestinal;
4. Correlacionar a infecção pelo HPV com o grau de displasia nos pólipos adenomatosos;
5. Correlacionar a infecção por HPV nos pólipos Intestinais entre homens e mulheres.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os riscos biológicos da pesquisa são considerados mínimos. Para obter o material biológico não será necessário mais

nenhum procedimento clínico que possa causar risco físico a este grupo de estudo, já que o material foi coletado durante o procedimento de colonoscopia. Os riscos psicológicos também são mínimos, referentes aos dados pessoais do participante. Para minimizá-los os participantes da pesquisa terão a garantia de que as informações obtidas serão analisadas com a preocupação de evitar a identificação dos mesmos e que eles terão a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.

**Benefícios:**

A participação dos envolvidos não trará qualquer benefício direto aos mesmos, mas proporcionará um melhor conhecimento sobre a relação do HPV com os pólipos Intestinais. Levando-se em consideração que os pólipos podem evoluir para câncer, a detecção do HPV irá apresentar a necessidade de maior controle do indivíduo para prevenir a instalação ou evolução da doença.

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92	CEP: 68.055-240
Bairro: Umarizal	
UF: PA	Município: BELEM
Telefone: (91)3201-8857	E-mail: cepbel@ufpa.br

NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL-NMT/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 576.752

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto foi bem apresentado e fundamentado. É uma pesquisa factível, com orçamento e cronograma adequados, respeitosa quanto às questões éticas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos apresentados adequadamente.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Na relatoria passada foi solicitadas apenas o ajuste do cronograma de atividades na "plataforma brasil" apresentando nova data de início para a seleção das amostras. Tal pendência foi resolvida. Projeto a ser aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Eram poucas as pendências identificadas na relatoria passada e todas foram resolvidas. Desta forma, o protocolo de pesquisa será dado como aprovado Ad-Referendum.

BELEM, 01 de Abril de 2014

Assinado por:  
ANDERSON RAJOL RODRIGUES  
(Coordenador)

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92  
Bairro: Umarizal CEP: 68.055-240  
UF: PA Município: BELEM  
Telefone: (91)3201-8857 E-mail: cepbel@ufpa.br

## APÊNDICES

**Apêndice 1- Ficha clínica**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

**Projeto de Pesquisa de Mestrado “Prevalência do Papilomavírus humano em pólipos gástricos e intestinais”**

- 1- Registro no laboratório: \_\_\_\_\_
- 2- Idade: \_\_\_\_\_
- 3- Gênero: ( ) masculino ( ) feminino
- 4- Localização do pólipo: \_\_\_\_\_
- 4- Diagnóstico patológico: \_\_\_\_\_
- 5- Diagnóstico clínico das lesões: \_\_\_\_\_
- 5- Dimensões do pólipo: \_\_\_\_\_
- 6- PCR para HPV: ( ) positivo ( ) negativo
- 7- Tipo de HPV ( ) HPV 6 ( ) HPV 11 ( ) HPV 16 ( ) HPV 18 ( ) HPV31  
( ) HPV 33 ( ) HPV 35 ( ) HPV 52 ( ) HPV 58

## Apêndice 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Eu, Marizeli Viana de Aragão Araújo, doutora em Doenças Tropicais, estou realizando uma pesquisa chamada “**Prevalência do Papilomavírus humano em pólipos intestinais**”, juntamente com os Drs. Juarez Antonio Simões Quaresma e Hellen Thais Fuzii, o médico José Ismael Viana de Aragão e o estudante de Farmácia Jorge R. Sousa.

O objetivo deste trabalho é verificar a associação entre a presença do Papilomavírus humano e os pólipos (nódulos) intestinais.

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa porque apresentava um pólipo e ele precisou ser removido para exame. No nosso estudo queremos saber se pessoas que tem esses pólipos apresentam a presença deste vírus ou não.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária e constará de um exame na lesão que você removeu no exame para confirmar a ausência ou presença do vírus. Sua lesão poderá ser fotografada nesta ocasião, porém sem identificá-lo, por isso você não sofrerá risco físico e psicológico, já que o material foi colhido durante o exame e você não será identificado.

Sua participação não trará qualquer benefício direto, mas proporcionará um melhor conhecimento sobre a relação do vírus estudados com os pólipos intestinais.

Você terá a garantia de que as informações obtidas serão analisadas com a preocupação de evitar a identificação de qualquer um dos participantes da pesquisa. Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo. Você também tem o direito de ser mantido informado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso solicite terá todas as informações disponíveis a qualquer momento.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para os participantes da pesquisa em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Eu me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados na dissertação de mestrado de José Ismael Viana de Aragão,

artigos científicos em revistas especializadas ou encontros científicos e congressos, sem nunca identificar os participantes.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, localizado na Av. Generalíssimo Deodoro nº 92, Belém-Pará.

Abaixo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

### **Consentimento livre e esclarecido**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o trabalho **“Prevalência do Papilomavírus humano em pólipos intestinais”** Eu discuti com os pesquisadores sobre minha decisão de participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos constantes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Belém \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Documento de identidade: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
Pesquisadora: Marizeli Viana de Aragão Araújo – CRO-PA 1555

### **Endereços para contato:**

Laboratório de Imunopatologia do NMT: Av. Generalíssimo Deodoro, nº 92 – CEP: 66055-240, Bairro: Umarizal, Telefone: 3201-0954.

Comitê de Ética e Pesquisa do NMT: Av. Generalíssimo Deodoro, nº 92 – CEP: 66055-240, Bairro: Umarizal, Telefone: 3201-6857. E-mail: cepbel@ufpa.br