



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

JOSÉ CARLOS WILKENS CAVALCANTE

ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DO
PAPILOMAVÍRUS GENITAL EM ADOLESCENTES GESTANTES

BELÉM

2013

JOSÉ CARLOS WILKENS CAVALCANTE

**ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DO
PAPILOMAVÍRUS GENITAL EM ADOLESCENTES GESTANTES**

Dissertação apresentada para obtenção do
Título de Mestre em Doenças Tropicais,
Programa de Pós-Graduação em Doenças
Tropicais, Universidade Federal do Pará.
Área de concentração: Patologia.
Orientadora: Prof. Dra. Hellen Thais Fuzii

BELÉM

2013

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação(CIP)

616.911
C376a

Cavalcante, José Carlos Wilkens

Aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares do papiloma vírus genital em adolescentes gestantes / José Carlos Wilkens Cavalcante. - 2013.

67 f. : il.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Universidade Federal do Pará, 2013.

Orientadora: Prof. Dra. Hellen Thais Fuzii.

1. Epidemiologia 2. HPV. 3. Gravidez. 4. Adolescente. I. Fuzii, Hellen Thais, *orient.* II. Título.

JOSÉ CARLOS WILKENS CAVALCANTE

**ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DO
PAPILOMAVÍRUS GENITAL EM ADOLESCENTES GESTANTES**

Dissertação apresentada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Universidade Federal do Pará.

Área de concentração: Patologia.

Orientadora: Prof. Dra. Hellen Thais Fuzii

Banca examinadora:

Prof. Dra. Hellen Thais Fuzii – Orientadora

Prof. Dra. Esther Íris Christina Freifau Von Ledebur - Avaliadora

Prof. Dra. Fabíola Elizabeth Villanova - Avaliadora

Prof. Dra. Nara Macedo Botelho - Avaliadora

Prof. Dra. Luisa Carício Martins - Suplente

Julgado em: 14 / 08 / 2013

Aos meus pais, irmãos, esposa e filho.

A G R A D E C I M E N T O S

Aos pacientes, propósito maior deste estudo, que colaboraram enormemente na aplicação do questionário e na coleta do material.

Aos professores do Mestrado do Núcleo de Medicina Tropical da UFPa pelos conhecimentos compartilhados.

Ao Prof. Dr. Antonio Juarez Simões Quaresma pela idealização deste projeto.

À Prof. Dra. Hellen Thais Fuzii pela colaboração, disponibilidade e orientação inestimável para elaboração desta Dissertação.

À Prof. Dra Denise da Silva Pinto dedicando-se com qualidade no tratamento estatístico dos dados obtidos.

À colaboração das instituições: estaduais (Hospital Fundação Santa casa de Misericórdia do Pará e Unidade de Referência Materno-infantil) e municipais (unidade do Curió e Tapanã) pelo apoio para a realização da coleta de dados e material desta pesquisa.

À toda equipe do laboratório de Imunopatologia do Núcleo de medicina Tropical: Marizeli Viana de Aragão Araujo, George Alberto da Silva Dias e Rodrigo José Saraiva De Barros.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização desta Dissertação.

“Ao morrer não levamos o que temos
mas o que conseguimos ser”.

(desconhecido)

LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATA	Ácido Tricloroacético
CDC	Centers for diseases control and prevention
CH	Captura Híbrida
CO ²	Gás carbônico
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DST	Doença Sexualmente transmissível
HFSCMP	Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavírus Humano
HSV	Vírus Herpes Simples
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
NIC	Neoplasia Intra-epitelial Cervical
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PBS	Solução salina tamponada com fosfato
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RNA	Ácido Ribonucleico
UREMIA	Unidade de Referência Materno-infantil do Pará
UFPA	Universidade Federal do Pará
UMS	Unidade Municipal de Saúde
VLP	partículas semelhantes a vírus ou “ <i>virus-like particles</i> ”

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características sócio demográficas gestantes estudadas.....	35
Tabela 2 -	Hábito de fumar e ingerir bebida alcoólica gestantes estudadas.....	36
Tabela 3 -	Comportamento sexual gestantes estudadas.....	37
Tabela 4 -	Características reprodutivas gestantes estudadas.....	37
Tabela 5 -	Características reprodutivas gestantes estudadas.....	38
Tabela 6 -	Prevalência de HPV no grupo geral das adolescentes grávidas estudadas.....	39
Tabela 7 -	Aspectos sócio demográficos.....	40
Tabela 8 -	Aspectos sócio demográficos por trimestre gestacional.....	40
Tabela 9 -	Aspectos Comportamentais.....	41
Tabela 10 -	Aspectos comportamentais por trimestre gestacional.....	42
Tabela 11 -	Aspectos Sexuais e Anticoncepcionais.....	43
Tabela 12 -	Aspectos Sexuais e Anticoncepcionais por trimestre Gestacional....	44
Tabela 13 -	Aspectos Obstétricos e Clínico-ginecológicos.....	45
Tabela 14 -	Aspectos Obstétricos e Clínico-Ginecológicos por trimestre gestacional.....	46
Tabela 15 -	Estudos realizados em diferentes países sobre a Prevalência de HPV em gestantes.....	48

RESUMO

O câncer cervical representa o terceiro câncer mais comum no mundo. Tem como agente etiológico o HPV. O HPV é a doença sexualmente transmissível mais prevalente no mundo, sendo que a faixa etária mais acometida é de mulheres jovens. A adolescência é uma época de transformações corporais, sociais e comportamentais, que se reflete no despertar consciente da adolescente pelo sexo, o que pode levar ao contato com as doenças sexualmente transmissíveis e à gravidez prematura. Sendo assim, é uma época na qual a mulher está mais susceptível a infecção, como a do HPV. Dedicou-se a estimar a prevalência de HPV e avaliar os fatores associados a essa infecção em gestantes adolescentes no Sistema Único de Saúde de Belém, Estado do Pará. Foi um estudo transversal prospectivo incluindo 257 grávidas de 12 a 19 anos assistidas nas unidades de saúde municipal (Curió e Tapanã) e estadual (Unidade de Referência Materno-infantil e ambulatório da Mulher do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará). As pacientes selecionadas foram submetidas a um questionário clínico epidemiológico e a colheita de material cervico-vaginal para detecção de DNA-HPV por técnica da reação em cadeia de polimerase (PCR). A associação da infecção por HPV e fatores de risco selecionados foram avaliadas por meio do teste do Qui-quadrado (χ^2) e/ou exato de Fisher, todos com um nível alfa de significância de 0,05. A prevalência do HPV foi de 38,1% (98/257) acometendo preferencialmente adolescentes no terceiro trimestre gestacional (44,4%, $p=0,0312$), entre 11 e 14 anos, com menos de 6 anos de estudo e as que não possuíam companheiro. Os fatores de risco associados com a infecção pelo HPV na população, podendo variar também de acordo com o trimestre, foram “2 ou mais parceiros na vida”, “primeira gestação” e “problemas genitais”. Estes achados mostram a susceptibilidade das adolescentes à infecção pelo HPV e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e malignas. Com isso, há necessidade de políticas públicas educativas na promoção da saúde.

Palavras-chave: Epidemiologia. HPV. Gravidez. Adolescente.

ABSTRACT

Cervical cancer represents the third most common cancer in the world. Its etiologic agent is HPV. HPV is the most prevalent sexual transmissible disease in the world, affecting mostly young women. Adolescence is a time of behavioral, social and body changes, which reflects on the adolescent's conscious awakening for sex, that can lead to contact with sexual transmissible diseases and early pregnancy. Being so, it is a time when the woman is more susceptible to infection, such as HPV. This project was dedicated to estimate the prevalence of HPV and to evaluate factors associated to this infection in pregnant adolescents in the Health Unique System, Pará State. It was a prospective transversal study including 257 pregnant women aging 12 to 19 attended at municipal (Curió and Tapanã) and state (Mother-child Reference Unit and Woman's ambulatory of Holy House of Mercy of Pará Foundation Hospital) health units. The selected patients were submitted to a clinical-epidemiological questionnaire and to harvest of cervical-vaginal material for detection of DNA-HPV through polymerase chain reaction (PCR). The association of HPV infection and risk factors was evaluated through chi-square test (χ^2) and/or Fisher's exact test, with an alpha significance level of 0,05. HPV prevalence was 38.1% (98/257), affecting preferentially pregnant adolescents on the third gestational trimester (44.4%; $p = 0.0312$), between 11 and 14 years-old, with less than 6 years of schooling and those who did not have a mate. The risk factors associated to HPV infection in the population, also varied according to the gestational trimester, were "two or more sexual partners in life", "first pregnancy" and "genital problems". These findings show the adolescents susceptibility to HPV infection and, consequently, to the development of pre-neoplastic and malignant lesions. Therefore, there is the need of educational public measures in health promotion.

Key-words: Epidemiology. HPV. Pregnant. Adolescent

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	OBJETIVOS.....	13
1.2.1	Objetivo Geral.....	13
1.2.2	Objetivos Específicos.....	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1	ADOLESCÊNCIA.....	14
2.2	HPV.....	17
2.2.1	Epidemiologia.....	19
2.2.2	Transmissão.....	21
2.2.3	Patogenia.....	22
2.2.4	Diagnóstico.....	24
2.2.5	Tratamento.....	28
2.2.6	Profilaxia.....	29
3	CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	30
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	30
3.2	SELEÇÃO DE PACIENTES.....	30
3.3	FORMULÁRIO EPIDEMIOLÓGICO.....	31
3.4	ISOLAMENTO DE DNA.....	31
3.5	DETECÇÃO DO DNA DE HPV.....	32
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
4	ASPECTOS ÉTICOS.....	34
5	RESULTADOS.....	35
6	DISCUSSÃO.....	47
7	CONCLUSÕES.....	53
	REFERÊNCIAS.....	54
	APÊNDICE.....	61
	ANEXO.....	65

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, algumas doenças têm adquirido proporções epidêmicas em nível mundial. Dentre essas pandemias, pode-se destacar a infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV) (PASSOS *et al*, 2006). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 630 milhões de homens e mulheres estão infectados por este vírus no mundo, o que representa uma prevalência mundial de 9 a 13%. No Brasil, estima-se que haja 9-10 milhões de infectados pelo HPV e que a cada ano, 700 mil casos novos surjam, podendo ser considerado realmente uma epidemia (GIRALDO *et al*, 2009). Considera-se que 75 % da população sexualmente ativa entre em contato com um ou mais tipos de HPV durante sua vida (JALIL *et al*, 2009).

O Brasil é um dos líderes mundiais em incidência desta doença, sendo considerada um problema de saúde pública, devido à alta prevalência e transmissibilidade (CHAGURI *et al*, 2009). Sua grande importância, no contexto das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), é a capacidade de causar doença crônica com potencial oncogênico. Desde a década de 80 está plenamente estabelecida a associação entre a infecção genital pelo HPV e a gênese do carcinoma do colo uterino. Nas lesões precursoras e nos carcinomas cervicais já diagnosticados, invasivos ou não, o material genético deste vírus está sempre presente (MARQUES; MARQUES, 2010).

Adolescentes que são sexualmente ativas apresentam as taxas mais altas de infecções incidentes e prevalentes por HPV, oscilando entre 50% e 80% de infecção com dois a três anos após o início da atividade sexual (MARTINS *et al*, 2007). Infelizmente, segundo constatou um estudo por Marek *et al* (2011) na Hungria, não há conscientização dos adolescentes a respeito da infecção pelo HPV, onde apenas 35 % deles relataram ter ouvido falar sobre HPV. Jayasinghe *et al*. (2011) afirmam a importância dos provedores de saúde em promover informações sobre esta infecção a este grupo populacional.

A iniciação sexual acontece frequentemente durante a adolescência, o que tem sido motivo de preocupação, seja pela possibilidade de ocorrerem gestações indesejadas ou pela disseminação de DSTs (YAZLLE *et al*, 2009). A associação de gravidez e doenças do trato genital inferior reveste-se de características especiais, em consequência às modificações anatômicas e dos equilíbrios hormonal e imunológico vigentes nesse período (RIBALTA *et al*, 2002). Na literatura a prevalência do HPV em mulheres grávidas varia de 5,5 a 65 % segundo Domza *et al*. (2010).

Com análise de corte transversal, em uma população de grávidas adolescentes voluntárias provenientes de duas unidades de saúde do município de Belém (bairros do Tapanã e Curió), da Unidade de Referência Materno Infantil do Pará (UREMIA) e do pré-natal de alto risco do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (HFSCMP), este estudo tem como objetivo analisar a prevalência do HPV nesta população, avaliar os fatores de risco associados à infecção e contribuir para o desenho de estratégias profiláticas contra o HPV.

1.1 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Analisar os aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV) entre adolescentes grávidas atendidas em unidades públicas de saúde da cidade de Belém do Pará.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Traçar um perfil epidemiológico do grupo de adolescentes grávidas com e sem HPV;
- Avaliar as possíveis associações existentes entre a infecção genital pelo HPV e fatores sociodemográficos, comportamentais, sexuais, reprodutivos e ginecológicos;
- Determinar a prevalência da infecção genital por HPV por meio de técnica de Biologia Molecular nas gestantes adolescentes estudadas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ADOLESCÊNCIA

A definição de adolescência se confunde com a de puberdade. Enquanto a puberdade são modificações biológicas numa determinada época da vida, entre os 10 e 19 anos, a adolescência num sentido mais amplo englobaria além das mudanças físicas (puberdade), adaptações psicológicas e sociais (LOPES, 2010).

A puberdade se caracteriza pelo início e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, inclusive a aquisição da capacidade reprodutiva e que possibilitam a adolescente engravidar (LOPES, 2010).

Com as mudanças corporais que se instalam na puberdade, aparece o despertar consciente da adolescente pelo sexo e, conseqüentemente, as doenças sexualmente transmissíveis e a gravidez prematura (LOPES, 2010).

Segundo a Organização Mundial de Saúde e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), a adolescência poderia ser dividida em pré-adolescência, de 10-14 anos, e adolescência propriamente dita, de 15-19 anos (LOPES, 2010).

Em 2009, de acordo com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a população residente de adolescentes no Brasil na faixa etária entre 10 e 14 anos chegava a 16.489.531, e entre 15 e 19 anos, 16.784.862 (DATASUS, 2009 *apud* SILVA *et al*, 2010).

Os estudos mostram que a gravidez na adolescência é mais frequente nas adolescentes de baixo nível sócio-econômico e de baixa escolaridade (REGGIANI, 2007). O percentual de gestação entre adolescentes de qualquer região ou país espelha as condições sócio-econômico-culturais locais. Classes sociais mais pobres e grupos menos educados culturalmente, além de condições sócio-econômicas e grau de pobreza geral, são fatores importantes para o aumento dos percentuais de gestação na adolescência. Só para comparar, o Japão possui incidência de 2% a 3 % enquanto a Nigéria alcança índices de 53% (ROCHA; SALOMÃO, 2008).

A incidência de adolescentes grávidas no Brasil varia de 22% a 30% de acordo com a região do país. Um estudo divulgado pela Organização das Nações Unidas (ONU) mostra que o Brasil tem a segunda maior taxa de gravidez entre jovens de 15 a 19 anos na América do Sul. Com índice de 78 nascimentos para cada mil adolescentes. Só perde para a Venezuela, com cerca de 90 casos para cada mil mulheres (ROCHA; SALOMÃO, 2008).

A pesquisa “Estatísticas do Registro Civil de 2009” do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), publicada em 2010, mostrou o Pará e o Maranhão com índices que apontam predominância de mães no grupo etário de 15 a 19 anos e de 20 a 24 anos, enquanto os estados de Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro, onde as proporções de nascimentos entre mães que pertenciam ao grupo etário de 30 a 34 anos, foram maiores que as do grupo de 15 a 19 anos (IBGE, 2009).

No Pará foram registrados 118.044 partos em 2009. Deste total, 1.246, ou 1,2% nasceram de mães com menos de 15 anos de idade. É o quinto estado com maior percentual de mães na faixa etária abaixo de 15 anos, perdendo apenas para Tocantins, Alagoas e Acre (1,3%) e para Roraima com 1,5%. Gestantes na idade entre 15 e 19 anos deram à luz no Pará em número de 25.773, ou 24,3% dos nascimentos registrados, o maior índice nesta faixa etária registrada no Brasil. Logo, o Pará é o Estado das mães adolescentes (IBGE, 2009).

A primeira gravidez na adolescência não ocorre por falta de informação sobre os métodos anticoncepcionais, mas por falta de uso dos mesmos (ROCHA; SALOMÃO, 2008). Diversos estudos demonstram que apenas 33% dos jovens estão usando algum método anticoncepcional na primeira relação, e o período de tempo entre a iniciação sexual e a procura por métodos anticoncepcionais é normalmente de seis a 12 meses, o que contribuiria para prenhez precoce (REGGIANI, 2007).

Estudos realizados em capitais do Brasil por grupos de pediatria e obstetrícia evidenciam que filhos de mães adolescentes têm maior possibilidade de se tornar pais e mães adolescentes. Estes desvios por repetição ocorrem em 50% a 70% dos casos. O que agrava ainda mais é que de 30% a 50% das adolescentes grávidas engravidam novamente em um intervalo de dois anos (ROCHA; SALOMÃO, 2008).

No Brasil 42% das gestantes têm uma ou mais doenças sexualmente transmitidas. Este dado foi levantamento de 2008 onde se investigou em seis capitais brasileiras pelo Programa Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde. São doenças perfeitamente preveníveis e tratáveis como: sífilis, gonorreia, tricomoníase, Hepatite B e C, AIDS e o HPV (DUARTE; PASSOS, 2008).

Atualmente, a infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV) é a doença sexualmente transmissível (DST) mais comum entre adultos jovens sexualmente ativos. Dados da literatura evidenciam que o pico de positividade para essa infecção ocorre em mulheres na idade reprodutiva, principalmente nos primeiros anos de atividade sexual, portanto no período da adolescência. (JALIL *et al*, 2009).

Segundo as estimativas da Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 630 milhões de pessoas estão infectadas pelo HPV, o que significa uma prevalência mundial de 9% a 13 % (JALIL *et al*, 2009). Estima-se que 10% a 60 % das mulheres com vida sexual ativa demonstrem a presença do HPV. Entretanto, felizmente somente 5% a 10 % apresentarão infecção persistente (GOMES *et al*, 2008).

Diversos fatores podem influenciar na prevalência da infecção pelo HPV, dependendo das características da população estudada e o método diagnóstico utilizado. Considerando-se essas variáveis, as taxas de prevalência em gestantes variam de 5,5% a 65%, segundo várias fontes da literatura. Em um estudo brasileiro multicêntrico, realizado em seis capitais, mostrou prevalência de 33,4% no grupo de gestantes. Em pesquisa realizada avaliando gestantes adolescentes (município de São Paulo) e utilizando técnicas de biologia molecular para diagnóstico, o DNA-HPV foi encontrado em 51,7% das pacientes (JALIL *apud* SANTOS, 2006).

Segundo fontes da literatura, o padrão de redução nas taxas de infecção pelo HPV com o aumento da idade observado em mulheres fora do período gestacional, foi constatado também em mulheres grávidas (JALIL *et al*, 2009).

Diversas pesquisas foram realizadas na tentativa de estabelecer se há diferença na prevalência da infecção pelo HPV entre grávidas e não grávidas, porém os resultados são controversos. Enquanto alguns autores relatam aumento na detecção do DNA-HPV durante a gravidez, outros mostram não haver tal relação (JALIL *et al*, 2009).

Em relação aos efeitos da influência da idade gestacional sobre a infecção pelo HPV, também não há consenso na literatura pertinente. Alguns estudos mostram aumento proporcional da positividade para o DNA-HPV com a idade gestacional, enquanto que outros não encontraram estas diferenças. Trabalho realizado com gestantes e não gestantes não encontrou diferença na prevalência entre os dois grupos, porém evidenciou diminuição significativa da carga viral com o evoluir da gravidez (JALIL *et al*, 2009).

Em um estudo com mulheres grávidas japonesas, 35,8% estavam infectadas predominando os genótipos de alto risco e frequentemente no primeiro trimestre de gravidez (YAMASAKI *et al*, 2011). Também em pesquisa na Lituânia, o HPV foi detectado em 17,8% no primeiro trimestre de mulheres grávidas enquanto apenas 10,3% no último trimestre (DOMZA *et al*, 2010).

2.2 HPV

Desde a Antiguidade apareceram as primeiras descrições de lesões verrucosas genitais (designadas como “condilomas” ou “ficus”) que durante muito tempo não eram diferenciadas das lesões sifilíticas e gonorreicas. Apesar de sua possível transmissão sexual ter sido observada, durante séculos, pouco se elucidou sobre a verdadeira etiologia das verrugas genitais (TACLA, 2002).

Foi o primeiro vírus tumorigênico a ser transmitido experimentalmente de um hospedeiro para outro. Fato ocorrido em 1894, quando Lycht se inoculou com material da verruga de seu próprio irmão, observando o surgimento de uma verruga no local da inoculação (TACLA, 2002).

Barret *et al* (1954 apud TACLA, 2002) avaliaram soldados retornando da Guerra da Coreia com lesões penianas e o desenvolvimento de lesões em suas esposas de 4 a 6 semanas após a exposição ao agente, ratificaram epidemiologicamente a evidência da propagação sexual.

A partir de 1949, com o advento da microscopia eletrônica na Universidade de Yale, o vírus foi identificado nas lesões papilomatosas, e muitos estudos passaram a documentar a presença de partículas virais em lesões condilomatosas, estabelecendo-se a etiologia das mesmas pelo Papilomavírus humano (TACLA, 2002).

Em 1956 Hajek, pela primeira vez, sugere a participação da infecção por HPV na origem do papiloma laríngeo de criança nascida de mãe portadora de verrugas genitais (HAJEK, 1954 apud RIBALTA *et al.*, 2002). Posteriormente Kaufman e Balogh (1969 apud RIBALTA *et al.*, 2002) fizeram semelhante associação. Múltiplas avaliações mostraram historicamente que mais da metade das mães de crianças que desenvolveram papiloma de laringe eram portadoras de verrugas genitais durante a gestação. Demonstrando assim a suspeita de haver a transmissão da infecção viral durante a gravidez ou durante o trabalho de parto (BJORK, WEBER, 1956; COOK *et al.*, 1973; QUICK *et al.*, 1980 apud RIBALTA *et al.*, 2002).

Shah *et al* (1986 apud RIBALTA *et al.*, 2002) descreveram um caso de criança que desenvolveu papiloma de laringe dentro do primeiro ano de vida após parto cesárea com bolsa íntegra. Da mesma forma, Romam e Fife, em 1986, referem à presença de HPV-DNA em amostras de prepúcio em 4 % de 70 recém-nascidos (ROMAM; FIFE, 1986 apud RIBALTA *et al.*, 2002). Posteriormente, Rogo *et al.*, em 1989 apud Ribalta *et al* (2006), detectaram caso de condiloma acuminado em segmento cefálico de recém-nascido logo após o nascimento

acompanhado de líquido amniótico meconial e hidrocefalia (ROGO *et al*, 1989 *apud* RIBALTA *et al*, 2002). Caracteriza-se assim que a transmissão do vírus dar-se-ia a partir do trato genital inferior da mãe para o feto, ou pela passagem em canal de parto infectado ou por via ascendente, atingindo o feto ainda na fase intra-útero ou então por via transplacentária (RIBALTA *et al*, 2002).

Desde os trabalhos de Zur Hausen na década de 70 tem-se tornado evidente a relação causal entre a infecção genital pelo HPV e a neoplasia ano-genital (colo uterino, vagina, vulva, pênis, ânus) (HAUSEN, 1970 *apud* RIBALTA *et al*, 2002).

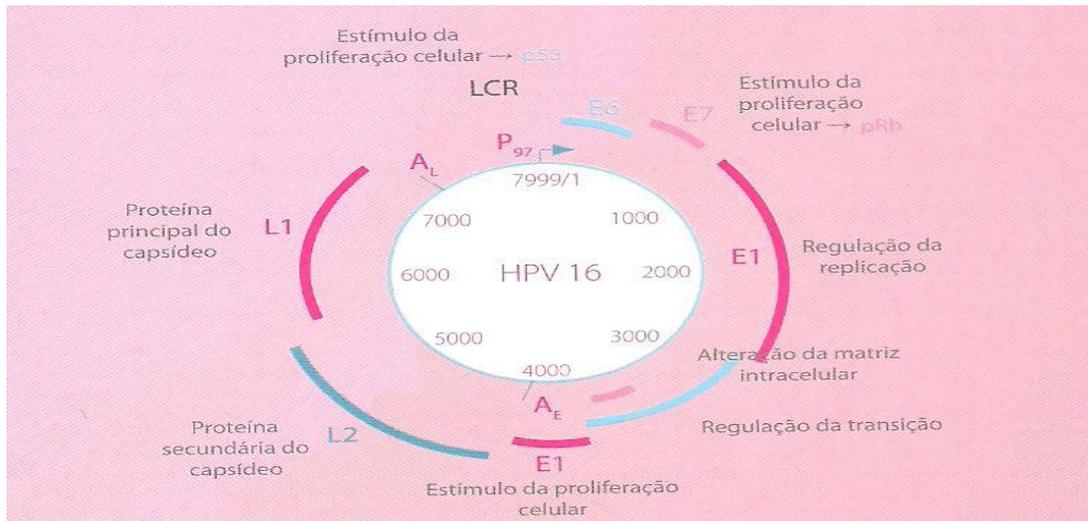
O HPV pertence à família Papovaviridae, gênero Papilomavírus e é capaz de infectar células epiteliais em peles ou mucosas, e por serem dependentes de diferenciação celular, não são cultiváveis *in vitro*, tornando difícil a classificação por base em suas características bioquímicas e antigênicas. Portanto, os HPVs são classificados por genótipos e não sorotipos (PASSOS *et al*, 2006).

A partícula do HPV é pequena, medindo aproximadamente 55 nm de diâmetro. O genoma com 8 Kb é composto por um DNA de fita dupla circular, envolvido por um capsídeo formado por 72 capsômeros, apresentando simetria icosaédrica. A densidade da partícula viral em gradiente de cloreto de cério é de 1,34 g/ml (PASSOS *et al*, 2006).

O DNA do HPV é dividido em três regiões: regulatória (LCR – *Long control region*), precoce (*Early* – E1 a E7) e tardia (*Late* – L1 e L2) (PASSOS *et al.*, 2006). Na região precoce estão importantes genes, tais como o E1, que é uma helicase envolvida no processo de replicação viral. E2 é um regulador de transcrição viral, controla a expressão de E6 e E7, em baixas concentrações, é estimulador e em altas concentrações, é inibidor de expressão. Os genes E6 e E7 são importantes para a imortalização da célula infectada. Eles que se ligam as proteínas supressoras de tumor. O E6 interage com a proteína p53, inibindo a apoptose, e o E7 à proteína de retinoblastoma (pRb), liberando o fator de transcrição E2F, ativando genes importantes para que a células entre em ciclo celular. Os genes E6 e E7 sinalizam alteração celular e as proteínas ativam o reparo do DNA (PASSOS *et al*, 2006).

Na região tardia os genes L1 e L2 codificam as proteínas que compõe o capsídeo viral e é alcançada a forma infectante do vírus. Na região LCR estão elementos que regulam a replicação e a transcrição do vírus (PASSOS *et al*, 2006).

Figura 1: Genoma do HPV 16, suas 3 regiões e funções das proteínas



Fonte: Passos *et al*, 2006.

Até o momento, foram descritos mais de 100 tipos de HPV. Os tipos são nomeados pela sigla HPV seguida de um número que é dado sequencialmente, à medida que diferentes tipos são caracterizados (ordem de descoberta). Os tipos de HPV são classificados em cutâneos e mucosotrópicos, dependendo do tropismo pelo tecido infectado. Os tipos cutâneos são aqueles que infectam a pele e os mucosotrópicos são os que infectam as mucosas urogenitais, anais e oro-respiratórias. Os HPV mucosotrópicos podem também ser divididos em baixo ou alto risco oncogênico, de acordo com o potencial de progressão do tecido infectado para neoplasias. Os HPV de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 43, 45, 51, 52, 56, 58 e 66) estão mais frequentemente associados ao risco de desenvolvimento de câncer cervical, sendo considerados os principais causadores de neoplasias cervicais em todo o mundo. Já os de baixo risco (6, 11, 42 e 54) estão relacionados à maioria dos condilomas acuminados e algumas lesões planas da vulva, vagina e cérvix (ALENCAR, 2009; TACLA, 2002).

2.2.1 Epidemiologia

O HPV é um vírus de larga disseminação mundial e distribuição universal. É de grande importância clínica e epidemiológica conhecer as variáveis de risco associado ao processo de infecção. Entre os fatores de risco mais importantes estão: número de parceiros sexuais durante a vida, hábitos dos parceiros sexuais, a idade do parceiro sexual em relação à da mulher e a idade do início da atividade sexual. Quanto ao tabagismo e uso de

contraceptivos hormonais orais, os resultados dos estudos ainda são discordantes (MARTINS *et al*, 2007). Fonseca (2011) afirma em sua pesquisa que o fumo interfere na incidência e prevalência do HPV, pois o tabaco interfere na imunidade sistêmica e na carcinogênese cervical. Já o trabalho de Kaushic *et al* (2011) afirma uma maior prevalência de infecções virais sexualmente transmissíveis em mulheres usuárias de anticoncepcionais, já que os hormônios sexuais femininos fornecidos exogenamente através do uso de contraceptivos hormonais altera o microambiente do trato genital feminino.

Não está claramente definido por que a infecção pelo HPV evolui com resolução em alguns indivíduos e resulta em lesões mais graves em outros. Devido ao fato de que a infecção por HPV oncogênico é uma causa necessária, porém não suficiente para o câncer cervical, admite-se que outros fatores estão associados ao indivíduo infectado, modulem o risco de transição da infecção cervical para a malignidade. Entre tais fatores temos a suscetibilidade individual, estado imunológico e nutricional, hormônios endógenos e exógenos, tabagismo, multiparidade, além de infecção por outros agentes sexualmente transmitidos, tais como HIV, *Clamidia trachomatis* e vírus herpes simples tipo 2 (HSV-2) (FEDRIZZI *et al*, 2008).

Associação de dois ou mais cofatores se mostrou relacionada tanto com a progressão como a recorrência, indicando que eles podem interagir com a infecção pelo HPV, a fim de aumentar o risco de desenvolvimento de lesões malignas (CAVALCANTI *et al*, 1996).

Adolescentes que são sexualmente ativas apresentam as taxas mais altas de infecções incidentes e prevalentes por HPV, oscilando entre 50% a 80% de infecção ocorrendo após dois a três anos do início da atividade sexual. Estas altas taxas refletem o comportamento sexual e a vulnerabilidade biológica. A associação entre a idade de início da atividade sexual e ocorrência do câncer invasor não pode ser ignorada, pois quanto mais precoce o início da atividade, maior o risco de infecção por HPV (MARTINS *et al*, 2007).

Curiosamente, meninas que iniciaram sua vida sexual entre os três primeiros anos após a menarca têm menor risco de infecção do que as iniciaram mais tardiamente. Esta contradição pode ser explicada, em parte, pelo fato de que jovens que iniciaram a vida sexual mais tarde relatam ter parceiros mais velhos e com experiência sexual pregressa mais relevante (MARTINS *et al*, 2007).

Em gestantes, transplantados e em imunodeprimidos (como por exemplo o HIV) há um aumento, não só da frequência, mas também da gravidade e das recidivas das lesões devidas ao HPV (GOMES *et al*, 2008).

Considerando-se a gestação como fator de risco para a infecção pelo HPV, a comparação entre populações de mulheres gestantes e não gestantes permite concluir essa possibilidade. Apesar de alguns estudos demonstrarem não haver diferença estatisticamente significativa entre essas duas populações, a maioria deles define a gestação como fator de risco. Segundo Arena *et al* (2002, *apud* GOMES *et al*, 2008), a taxa de infecção de HPV é de 28% em grávidas contra 12,5% em não-grávidas, detectando-se cargas virais aproximadamente 10 vezes maiores no primeiro grupo. Outro estudo mostrou que a gestação favorece o aparecimento de condilomas na região ano-genital.

A gravidez promove alterações que irão repercutir de maneira significativa na evolução do HPV. Segundo Rezende (1982, *apud* COSTA *et al*, 1989), a concentração total de proteínas plasmáticas decresce cerca de 1%, sendo que a maior parte da redução ocorre no primeiro trimestre. Essa queda reflete especialmente a baixa concentração de albumina, enquanto que as globulinas alfa 1, alfa 2 e as Beta globulinas ascendem ligeiramente e progressivamente. As gamaglobulinas também diminuem levemente, em especial a IgG, transferidas para o feto.

Sugere-se que há maior suscetibilidade a algumas infecções durante a gravidez. Uma das explicações para esse fato é que as alterações imunológicas que ocorrem durante a gravidez tendem a manter normal a resposta humoral, enquanto suprimem a imunidade celular, propiciando principalmente a infecção por patógenos intracelulares. Outro fator sugerido é a participação dos hormônios no aumento da replicação do HPV. Como vários deles estão aumentados durante a gravidez, haveria maior vulnerabilidade à infecção pelo HPV nesse período (JALIL *et al*, 2009).

Todas estas alterações imunológicas associadas a maior vascularização da área genital, maior umidade local e níveis elevados de estrogênios na gravidez favorecem que a paciente se torne mais lábil e vulnerável ao desenvolvimento e crescimento mais exuberante do HPV nesse período (COSTA *et al*, 1989).Entretanto, quanto a alterações neoplásicas, é incerto se a gravidez influencia na história natural da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) (SERATI *et al*, 2008).

2.2.2 Transmissão

A inoculação do HPV ocorre durante relação sexual com pessoas infectadas. O contato sexual é a principal forma de infecção, apesar de não ser a única, e considerada doença sexualmente transmissível. Não se transmite pelo sangue (já que ele não faz viremia),

nem por secreções corpóreas, mas sim pelo contato de pele com pele. (VERONESI, 2005; PASSOS *et al*, 2006).

Os estudos confirmam a transmissão materno-fetal, porém a concordância do subtipo de HPV materno fetal é de aproximadamente 60%, sugerindo que as crianças também podem adquirir o vírus no período pós-natal. Além disso, a relação entre a exposição fetal ao HPV, tanto durante a gestação quanto durante o parto, e a manifestação de doença clínica e persistência da infecção viral ainda não estão bem estabelecidas. (GOMES *et al*, 2008; GOZDZICKA *et al*, 2011; ROMBALDI *et al*, 2008; *et al*, 2008; YOSHIDA *et al*, 2011).

2.2.3 Patogenia

Uma vez havendo o contato com o ser humano na presença de microtraumatismo ou abrasão, geralmente não perceptíveis, na superfície da pele ou mucosa, o HPV atinge a camada basal do epitélio, devido a sua afinidade pelo queratinócito. A expressão de integrina alfa-6 pelas células basais parece ser o responsável pela afinidade do vírus por esta camada celular (PASSOS *et al*, 2006).

Pelo fato de depender da interação e da diferenciação celular para se replicar o cultivo do HPV *in vitro* torna se difícil. Da mesma forma, não existe ainda modelo animal de estudo de patogênese, pois os Papilomavírus são altamente espécie-específicos e o HPV infecta exclusivamente o homem (PASSOS *et al*, 2006).

Apesar de todos os tipos de HPV terem tropismo por células epiteliais estratificadas, o tipo também tem relação com a região afetada. O local mais frequentemente acometido é a mucosa, não apenas devido à atração do vírus por esse tecido, mas por ser o local com maior possibilidade de microtraumatismo e ainda por ser a região que permite contato permanente (PASSOS *et al*, 2006).

Com a penetração do vírus HPV no epitélio, a infecção pode evoluir de três diferentes maneiras: infecção latente ou não produtiva, infecção produtiva quando existir atividade viral e a eliminação do vírus. Felizmente, a maioria das infecções é transitória e sem importantes sinais e sintomas (CHAGURI *et al*, 2009).

Na infecção produtiva alguns genes virais estimularão a mitose, resultando em lesões benignas, podendo se manifestar por lesão clínica (condilomas acuminados) e as subclínicas identificadas pela colposcopia (baixo grau, alto grau ou câncer) (CHAGURI *et al*, 2009).

Na infecção latente ou não produtiva, o DNA apresenta na forma episomal e ausência de lesão. Neste período, a doença só é detectada por biologia molecular. Nesse processo não

haverá a produção de vírus, mas ao infectar a camada germinativa ocorrerá a integração do genoma viral com o genoma humano (CHAGURI *et al*, 2009).

A maioria dos vírus é eliminada naturalmente pelo sistema imunológico em um ou dois anos após o contágio, atingindo 92 %. Na verdade, a infecção pelo HPV é solucionada espontaneamente em 80 % dos casos. No entanto, se após dois anos a paciente não atingir o clareamento, a depuração do vírus, a infecção é persistente. Esse é o grupo de risco para o câncer do colo uterino. Essa persistência pode estar relacionada a alguns cofatores ambientais, tais como paridade, anticoncepcional, fumo, coinfeção com HIV, DST e dieta. Outros fatores relacionados ao HPV são genótipo, HPV variante, integração viral e coinfeção com outros tipos de HPV (CHAGURI *et al*, 2009).

O ciclo de infecção do vírus evita a apresentação das proteínas virais para o sistema imunológico, sendo que se acredita que apenas 10 a 20% seja apresentado. Como não ocorre lise celular, nem inflamação local e a replicação viral é mínima, não há estímulo ao sistema imunológico (VERONESI, 2005).

Inicialmente a resposta imunológica contra o HPV ocorre à custa da imunidade inata, que é imediata, principalmente quando existe associação de processo inflamatório concomitante à infecção do HPV. Assim, macrófagos e monócitos liberam citocinas como o interferon (IFN) alfa, beta e gama, fator de necrose tumoral (TNF) e várias interleucinas. É o interferon (alfa e beta) o fator de resposta imunológica inicial que interfere no ciclo celular e diminui o crescimento de queratinócitos infectados pelo HPV, possibilitando a diminuição do tamanho da lesão ou até mesmo o seu desaparecimento (VERONESI, 2005).

Em seguida, a imunidade adquirida constituída por Linfócitos (B, T e *natural Killer*) possui a propriedade de reconhecer e distinguir diferentes determinantes antigênicos, sendo composta pela imunidade humoral e celular. A produção de anticorpos (Linfócitos B) é importante na prevenção da disseminação da infecção, mas uma potente resposta mediada pelos linfócitos T-citotóxicos e T-auxiliares (resposta T helper I), são responsáveis pela eliminação viral (VERONESI, 2005).

O HPV pode, porém, exibir a capacidade de escapar do processo imunológico natural. Por vezes, após a infecção de células, os vírions do HPV permanecem no sítio infectado e não induzem a lise das células afetadas. Durante a replicação, as proteínas antigênicas do capsídeo viral não são expressas até as células terem se diferenciado nas camadas epiteliais superficiais, onde as células dendríticas não poderão mais reconhecer esses antígenos. Proteínas transcritas de genes da região precoce, sobretudo a E6 e a E7, promovem uma regulação negativa de funções relacionadas à sinalização de citocinas, como por exemplo o

interferon (IFN). As células infectadas pelo HPV são também resistentes às células *natural Killers* (NK), mas podem ser destruídas por células NKs ativadas por citocinas e por macrófagos. Todos esses mecanismos podem permitir que a infecção pelo HPV não seja resolvida (VERONESI, 2005).

2.2.4 Diagnóstico

Na dependência dos métodos utilizados para o diagnóstico, o HPV pode se apresentar sob três diferentes formas: clínica, subclínica e latente.

A forma clínica é percebida espontaneamente pela mulher ou então diagnosticada pelo clínico ou ginecologista durante um exame habitual, sendo certo que se trata do menor percentual dos casos. O HPV se apresenta como verrugas que podem se localizar em qualquer segmento da região ano-genital. Ocorrem preferencialmente as áreas de maior atrito e traumatismo durante o ato sexual. Recomenda-se ainda a investigação de lesões intra-anais em pessoas com relato de coito anal (MARQUES *et al*, 2000).

Na pele vulvar, região mais frequentemente acometida, a localização mais comum é a fúrcula, seguida dos pequenos lábios, vestíbulo e grandes lábios. A região menos atingida é a clitoridiana. Com frequência as verrugas são multifocais, com mais de uma lesão em um mesmo sítio anatômico, ou multicêntricas, onde as lesões são distribuídas em mais de uma localização (MARQUES *et al*, 2000).

São lesões sésseis, únicas ou múltiplas, com inúmeras projeções papilares que, ao evoluírem, crescem em superfície, fundindo-se nas bases, formando extensas e volumosas vegetações, que assumem o aspecto de couve-flor. Acometem, preferencialmente, zonas mucosas e úmidas. São de cores geralmente róseas ou esbranquiçadas e têm múltiplas e finas projeções vascularizadas em dedos de luva, adquirindo o aspecto papilar. São perceptíveis à superfície como espículas o que justificam sua denominação de condiloma acuminado. Quando atingem a pele, o crescimento parece ser mais lento, menos proliferativo, e a ceratose é comum, emprestando-lhes coloração mais escura. Na grande maioria das vezes são lesões assintomáticas, entretanto, podem estar presentes: corrimento vaginal, ardência, prurido e sangramento pós-coito (MARQUES *et al*, 2000).

Na grande maioria das lesões exofíticas são identificados os HPVs de tipo 6 e 11 de baixo risco oncogênico. As lesões vulvares podem se tornar extensas e volumosas, causando desconforto às pacientes. Por conta do crescimento exacerbado, estão sujeitas a complicações

como a ulceração, hemorragia e infecção secundária. Muitas pacientes, no entanto, suportam passivamente esse quadro durante anos (MARQUES *et al*, 2000).

Na vagina, as lesões acometem frequentemente o terço superior e inferior. Já no colo uterino a infecção clínica é rara. Os aspectos visíveis a olho nu são identificados como proliferações hiperqueratótica filiforme branca, ou queratosiforme ou papilomatosa (neoformação cromática variando de rosa ao branco, dependendo da espessura do epitélio queratinizado, grande ou pequena, única ou múltipla) (TACLA, 2002).

Na forma subclínica, bem mais frequente que a anterior, é aquela que por definição é diagnosticada com auxílio de colposcopia e/ou microscopia (colpocitologia oncológica).

O esfregaço citológico com coloração de Papanicolau constitui um meio bastante conveniente para o diagnóstico de infecção por HPV, sendo um procedimento ambulatorial não invasivo que pode ser facilmente repetido e reproduzido. A alteração citológica básica para o diagnóstico sugestivo é a coilocitose (do grego *Koilos*, que significa halo ou cavidade). O coilócito é uma célula escamosa que apresenta aumento e arredondamento, fazendo lembrar uma célula metaplásica ou intermediária. A coilocitose se caracteriza por clareamento citoplasmático perinuclear e contorno suave, com reforço periférico com uma demarcação abrupta (diferenciando-se de outros tipos de halos menores e menos definidos comumente observados em associação com processos inflamatórios não relacionados ao HPV), associado às alterações nucleares dos tipos bi ou multinucleação, cariomegalia, hipercromasia, irregularidade do contorno nuclear – frequentemente angular ou recortado (TACLA, 2002).

A coilocitose é uma alteração celular característica da infecção pelo HPV; entretanto, ela pode estar ausente mesmo na infecção típica. Por esta razão outros critérios diagnósticos têm sido associados, aumentando a sensibilidade do método (TACLA, 2002).

A disqueratose ou queratinização citoplasmática anormal constitui o mais importante destes outros critérios, manifestando-se como grupos ou camadas de células com citoplasma orangiófilos e núcleos usualmente pequenos, condensados e hipercromáticos; nas camadas os limites celulares podem ser indistintos, dando aparência sincicial. Outros critérios secundários descritos em associação com HPV incluem coilocitose mínima, disqueratose leve, bi ou multinucleação, hipercromatismo nuclear, paraqueratose, hiperqueratose e fragmentos de tecidos com aparência concêntrica e laminada (TACLA, 2002).

Utilizando colposcopia, pode-se encontrar microcondilomas acuminados, vaginite condilomatosa e o condiloma plano viral, o qual é a manifestação colposcópica mais comumente encontrada na cérvix uterina infectada pelo vírus. Na maioria das vezes é visível somente após a aplicação do ácido acético a 2% ou 3% e caracteriza-se por áreas

esbranquiçadas, de limites relativamente nítidos, que se situam quase sempre no epitélio escamoso, de preferência na zona de transformação. Apresenta-se na forma de mosaicos, pontilhados ou áreas de epitélio aceto branco (TACLA, 2002).

O diagnóstico histológico pelo HPV pode ser feito baseado em efeitos citopáticos induzidos pelo vírus. Morfologicamente, a infecção pelo HPV na pele ou mucosa pode produzir efeitos citopáticos nas camadas superficiais do epitélio denominados de atipias coilocitóticas. A coilocitose, patognomônica da infecção pelo HPV, descrita no diagnóstico citológico, se aplica nas alterações histológicas: núcleo aumentado, hiperchromatismo e irregularidade nuclear associados com uma cavidade perinuclear de limites nítidos e periferia citoplasmática condensada. Outro critério diagnóstico é a disqueratose (queratinização anômala intraepitelial). A paraqueratose (células escamosas nucleadas em miniatura) é geralmente vista na superfície do epitélio. As camadas do epitélio também podem apresentar projeções espessadas (papilomatose) (TACLA, 2002).

A avaliação histológica permite ainda a identificação de hiperplasia epitelial e proliferação vasculares induzidas pelo HPV. Nos três tipos de lesões histológicas reconhecidas como causadas pelo HPV no epitélio cervical reconhecem-se, basicamente, as alterações celulares já descritas anteriormente com características de distribuição epitelial próprias de cada tipo. A verruga genital clássica ou condiloma acuminado tem estrutura exofítica que consiste em ramificações fibrovasculares recobertas por epitélio escamoso espesso; a superfície epitelial pode apresentar hiperqueratose ou paraqueratose e disqueratose nas camadas mais profundas. A verruga endofítica é rara e mostra colunas ramificadas de epitélio espessado aprofundando-se na estrutura cervical. O terceiro e mais comum tipo de lesão é o condiloma plano, em que há espessamento variado do epitélio, mas sem a arquitetura papilar observada nas outras lesões e os coilócitos podem ser mais difíceis de encontrar (TACLA, 2002).

Diferentes técnicas de biologia molecular podem ser utilizadas para a detecção da presença do HPV, como o teste da hibridização, a captura híbrida (CH) e a reação em cadeia por polimerase (PCR). São técnicas sofisticadas que detectam a presença do DNA viral e permitem o diagnóstico da forma clínica latente de infecção, aceita como a mais freqüente (TACLA, 2002).

O padrão-ouro de detecção do HPV é a hibridização por SB “*Southern blot*”, usando DNA marcado com P³², programa de HPV homólogo à sonda pode ser detectado. É o teste mais sensível e específico. No entanto, sua execução rotineira é laboriosa, pois depende de tarefas árduas para extrair, purificar, digerir o genoma celular, de modo a produzir os padrões

distintos do bandeamento necessários para a identificação de tipos individuais de HPV (TACLA, 2002).

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um método que utiliza a síntese enzimática de DNA, determinando amplificação específica e exponencial de um determinado fragmento desse ácido nucléico milhões de vezes. A realização dessa reação na presença de óligos iniciadores específicos para um determinado fragmento de DNA, que permite a amplificação do mesmo (ROCHA; MELO, 2010).

A grande sensibilidade da PCR deriva do seu enorme potencial de amplificação de um segmento específico de DNA do agente investigado. Através de repetidos ciclos de desnaturação do DNA por calor (95°C), pareamento dos iniciadores específicos (40-60°C) e atividade de polimerização da enzima DNA polimerase termoresistente (68-75°C), geram-se milhões de fragmentos idênticos de DNA, que são visualizados sob iluminação ultravioleta, permitindo o diagnóstico. Posteriormente, é feita a tipagem do vírus através da digestão de enzimas de restrição, fornecendo um padrão tipo-específico, ou através da hibridização com sondas específicas para cada tipo. Uma grande vantagem do método é a multiplicidade de materiais a partir dos quais se pode realizar a PCR. A principal desvantagem deste método deriva de sua alta sensibilidade que leva a um grande número de diagnósticos positivos sem correlação com a clínica, sendo, portanto, um teste de baixo valor preditivo positivo, mas de altíssimo valor preditivo negativo para neoplasia cervical (LANCELOTTI, 2000).

A Captura Híbrida é uma técnica muito específica que fornece a tipagem viral por grupos, além de permitir a estimativa viral por grupos. Sondas de DNA complementares à área específica do genoma pesquisado são utilizadas. Na presença de partículas virais, formam-se os híbridos que são constituídos pelo DNA viral e as sondas específicas. Estes são capturados na parede do tubo de reação recoberta com anticorpos específicos, marcados com fosfatase alcalina. A seguir, é realizada a leitura do material com técnicas de quimioluminescência. O teste de CH I (primeira geração) pesquisa os HPV oncogênicos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 e 56. O teste de CH II (segunda geração) pesquisa quatro tipos de HPV adicionais: 39, 58, 59 e 68 (ROCHA MELO, 2010).

O diagnóstico diferencial do HPV deve ser realizado com: a papilomatose vestibular, o condiloma plano da sífilis secundária, molusco contagioso, pênfigo benigno crônico, líquen plano e outros tumores benignos da área ano-genital (MARQUES *et al*, 2000).

A papilomatose vestibular ou micropapilomatose labial é fisiológica e representada por projeções papilares, visíveis a olho nu, localizadas no vestíbulo vulvar, principalmente na

face interna dos pequenos lábios, e de distribuição simétrica e linear. É não aceto-branco ao teste do ácido acético (MARQUES *et al*, 2000).

2.2.5 Tratamento

Tratar lesões induzidas pelo HPV implica o conhecimento de que lesão latente nunca deve ser tratada, e a clínica (acuminada) deve ser sempre resolvida, dado seu elevado potencial de infectividade. Quanto às subclínicas (planas), a decisão sobre tratar ou acompanhar deve ser coerente com a gradação histopatológica, a localização e a extensão da lesão, sempre demarcada pela colposcopia. Quando nos decidimos por tratar, devemos avaliar o número, o tamanho e a localização das lesões; seu perfil imunológico; a disponibilidade de recursos; eficácia e efeitos adversos dos métodos e experiência profissional (CARDIAL, 2010).

Na gravidez diante de lesões subclínicas e clínicas, de qualquer intensidade, as opções terapêuticas são os métodos destrutivos químicos ou físicos. Lembrar que mecanismos imunológicos do hospedeiro são responsáveis pela involução da terça parte dos indivíduos infectados em seis meses. Está contra-indicado o uso de podofilina e fluorouracil em grávidas. Dá-se preferência à aplicação tópica de ácido tricloroacético (ATA) ceratolítico utilizado em concentração de 50 a 90% em aplicações semanais. O ATA destrói fisicamente os tecidos por meio da coagulação de proteínas. Por não ter absorção sistêmica pode ser utilizado com segurança durante a gestação. A solução deve ser aplicada diretamente na lesão até que esta se torne esbranquiçada. A sua aplicação deve ocasionar sensação de queimação local, que pode ser extremamente dolorosa, assim como provocar eritema e edema significativos no local (GOMES *et al*, 2008). Por se tratarem de lesões de alta transmissibilidade é recomendado realizar o tratamento das lesões habitualmente antes da 34ª semana de gravidez, a fim de permitir a cicatrização adequada do local antes que ocorra o parto (JALIL *et al*, 2009). Entre os imunomoduladores, o Imiquimod e interferons, os estudos dessas drogas são insuficientes para liberar-se o uso em gestantes (GOMES *et al*, 2008).

Das terapias cirúrgicas temos: excisão e eletrocoagulação, crioterapia e o laser. A excisão cirúrgica, o crio e a eletrocauterização das lesões na gravidez pode complicar-se com hemorragias, infecção e celulite, além da necessidade do uso de anestésicos e da possibilidade de implante do vírus no tecido perilesional sadio e, conseqüentemente, as recidivas são frequentes. Durante a gravidez, a escolha recai sobre os métodos que destroem as lesões,

entre eles destaca-se o laser de CO₂, podendo-se utilizar o crio ou eletrocautério com bons resultados. O laser de CO₂ permite a abordagem de lesões extensas com efeito estético bastante satisfatório e sem complicações obstétricas relacionadas à técnica. Para aqueles que não têm acesso à laserterapia devido o alto custo, a destruição das lesões com bisturi de alta frequência é uma boa alternativa (JALIL *et al*, 2009).

A vacina terapêutica ainda está em estudo. Ela estimula o desenvolvimento da resposta imune celular, ao sensibilizar células imunocompetentes para atuar no combate à infecção viral. São confeccionadas a partir de peptídeos, proteínas recombinantes, DNA de plasmídeos ou células dendríticas (SILVA *et al*, 2009).

2.2.6 Profilaxia

A vacina profilática estimula o desenvolvimento da resposta imunológica humoral, a qual ocorre após contato com as partículas semelhantes a vírus ou “*virus-like particles*” (VLP), que são estruturas em forma de vírus sem conter o DNA viral. Tal fato justifica sua maior efetividade em pacientes que nunca entraram em contato com o Papilomavírus. A presença dos VLP estimula a produção de anticorpos, que serão liberados pela mucosa genital com o objetivo de combater precocemente o HPV, evitando o quadro infeccioso (SILVA *et al*, 2009).

Foram sintetizadas duas vacinas, autorizadas pelo *Centers for diseases control and prevention* (CDC) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que são atualmente comercializadas por duas indústrias farmacêuticas. Uma bivalente contra os vírus 16 e 18 e outra tetravalente contra os vírus 6, 11, 16 e 18. Ambas administradas em três doses por via intramuscular, em mulheres de 9 a 26 anos (CARVALHO *et al*, 2009).

A administração não intencional destas vacinas em gestantes parece não estar associado a um risco aumentado de aborto espontâneo, malformações fetais ou outros efeitos adversos na gravidez, além do que é encontrada na população em geral. Porém, mais estudos são necessários para determinar o risco real (FORINASH *et al*, 2011; SMITH, 2010).

Cerca de um quinto das neoplasias são consequências da presença de algum agente infeccioso e, com larga vantagem, figura o HPV. Segundo a pesquisa de ZOLLNER (2011), a vacinação pode reduzir a taxa de câncer cervical em 70% e a de neoplasia intra-epitelial cervical em 50%.

3 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal realizado no ambulatório de ginecologia das unidades de saúde do Município de Belém (Tapanã e Curió, no bairro do Tapanã e Curió-utinga, respectivamente), no ambulatório de pré-natal de adolescentes da Unidade de Referência Materno-Infantil do Estado do Pará (UREMIA) e no pré-natal de alto risco do ambulatório da Mulher do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (HFSCMP), no período de Outubro de 2009 à Outubro de 2010.

3.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

As participantes foram selecionadas entre as adolescentes grávidas (independente da idade gestacional) que compareceram para consultas pré-natais nas unidades ambulatoriais envolvidas na pesquisa. As unidades públicas de saúde de Belém do Pará foram:

- Ambulatório da Mulher, pré-natal de alto risco, do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará;
- Ambulatório de pré-natal (programa de adolescentes grávidas) da Unidade de referência Materno-Infantil do Estado do Pará;
- Unidade Municipal de Saúde do Curió, bairro do curió-utinga;
- Unidade Municipal de Saúde do Tapanã, bairro do tapanã.

Todas as voluntárias leram, discutiram com o pesquisador e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Ver APÊNDICE B). Foram excluídas do estudo as grávidas que não estavam na faixa etária desejada (de 12 a 19 anos), as que se recusaram a assinar o consentimento esclarecido, aquelas com impedimento para fornecer dados para o trabalho (barreiras de linguagem e desorientação) e as que tiveram suas amostras sem qualidade para detecção do HPV por meio da PCR.

3.3 FORMULÁRIO EPIDEMIOLÓGICO

Os dados epidemiológicos necessários para a realização deste estudo foram obtidos durante consulta médica das gestantes grávidas que procuraram atendimento de rotina no ambulatório de ginecologia das unidades de saúde municipais do Curió e Tapanã, assim como as do ambulatório da Mulher do pré-natal de alto risco do HFSCMP. As do ambulatório de adolescentes grávidas da UREMIA foram abordadas e triadas na sala de espera de suas consultas (médico, enfermeiro, assistente social, nutricionista ou fisioterapeuta). A coleta de dados foi baseada em um protocolo de pesquisa (formulário) com perguntas objetivas desenhado com foco nos conhecidos e supostos fatores de risco para infecção por HPV. O formulário era respondido pelas pacientes durante a consulta, bem como a coleta de amostra de material cérvico-vaginal durante o exame obstétrico, exceto as grávidas da UREMIA que eram encaminhadas a uma sala onde se aplicava o formulário em entrevista face a face com o pesquisador e, em seguida, realizava-se a coleta do material (Ver APÊNDICE A).

Foram avaliadas as variáveis idade, peso, altura, raça, estado civil atual, grau de escolaridade (analfabeta, fundamental incompleto e completo, médio incompleto e completo e superior incompleto), tabagismo (consideradas fumantes as gestantes que fumam ou que já fumaram no passado), etilismo (consideradas as gestante que beberam ou bebem álcool), idade de início da atividade sexual, número de parceiros sexuais que as grávidas tiveram na vida, história prévia de DST, uso de anticoncepcionais hormonais (foram consideradas as grávidas que usaram anticoncepcionais no passado), uso de preservativos masculinos nas relações sexuais, idade gestacional atual (calculada pela data da última menstruação e/ou baseado em ultrassonografia), número de gestações, paridade e aborto, idade da primeira gestação e número de colpocitologias oncóticas realizadas.

3.4 ISOLAMENTO DE DNA

O procedimento de coleta do material da cervix uterina foi realizado pelo próprio pesquisador com a adolescente grávida em posição ginecológica, onde se introduziu em sua vagina o espéculo descartável do tipo Collins para visualização do colo uterino e com uma escova endocervical estéril (Kit para coleta de colpocitologia oncótica da *Libbs*[®]) realizava-se um raspado da mucosa cervical. A escova era mergulhada em um tubo de 15 mL com 2 mL de PBS (solução salina tamponada com fosfato), no qual seria lavada no PBS para que as células ficassem em solução. Os tubos, previamente identificados com números (1 a 257)

conforme a ordem de coleta, eram mantidos sob refrigeração e encaminhados para o laboratório de Imunopatologia do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

No laboratório o tubo era centrifugado a 2000 rpm para a precipitação das células, que seriam lavadas 3 vezes com 5 mL de PBS. Na última lavagem era deixado 200 µL de PBS sobre o pellet de células e, em seguida, a amostra era congelada em freezer -20°C. O DNA foi extraído utilizando o kit GFX (GE Health Care) de acordo com o fabricante. Todas as amostras foram testadas quanto à qualidade. Para isso o DNA extraído era visualizado em gel de agarose a 1% em TBE, verificando sua integridade. Outro teste realizado foi quanto a qualidade em relação a disponibilidade para reação de PCR. Com isso foi realizada PCR para detecção de β -globina, um gene constitutivo, para verificar se havia algum inibidor de reação de PCR. Caso houvesse algum problema com a amostra, a mesma seria re-extraída.

3.5 DETECÇÃO DO DNA DE HPV

Para detecção do DNA-HPV foi utilizado para cada reação 100ng de DNA em 20µL de tampão de reação composto por 20 mM Tris-HCL (pH 8.4 ou 8.6), 0,25-1.5mM MgCl₂, 50 mM KCl, 0.02mM dNTP, 100 nM de oligonucleotídeos iniciadores, MY9 e MY11 (específicos para detecção de HPV) e 0,25 unidades de Taq polimerase. A ciclagem foi de um ciclo de desnaturação inicial de 94°C por 5 minutos, e 35 ciclos de 94°C por 30 segundos, 56°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos. A extensão final ocorreria à 72°C por 5 minutos. Em seguida as amostras foram submetidas à eletroforese em gel de agarose a 1% (corado com brometo de etídio 1mg/ml) em TBE. As amostras positivas apresentaram uma banda de 440 pb.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O software *Excel 2007* foi adotado para entrada dos dados, bem como para a confecção das tabelas, sendo a análise estatística realizada no software *Epi Info* versão 3.5.1. Na análise univariada obteve-se a prevalência de infecção pelo HPV, bem como a distribuição de frequência, médias, medianas e desvio padrão das variáveis independentes do estudo. Para uma investigação mais detalhada dos fatores de risco potencialmente associados à infecção pelo HPV entre as adolescentes grávidas estudadas, realizou-se uma estratificação dos dados pelos três trimestres gestacionais, sendo considerado o primeiro até a 12^a semana gestacional,

o segundo da 13^a até a 28^a semana, e o terceiro da 29^a semana em diante. Foi empregada então, para todo o grupo e separadamente nos três trimestres gestacionais, a análise bivariada com o cálculo da razão de chances (OR) com intervalo de confiança a 95% (IC95%), sendo a significância estatística verificada pelo teste do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher com um nível alfa de 0,05.

4 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará sendo aprovado em 25 de agosto de 2009, sob protocolo 103/2009. As pacientes terão resguardadas suas identidades, e participaram da pesquisa após esclarecimentos e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os procedimentos técnicos seguiram as orientações da resolução 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde e foram cuidadosamente empregados de forma a garantir os aspectos de biossegurança tanto para os examinadores quanto para os sujeitos da pesquisa (Ver ANEXO).

5 RESULTADOS

Foram selecionadas 257 adolescentes grávidas de três unidades de saúde e de uma unidade hospitalar, estando assim distribuídas: 55 (21,4%) do ambulatório da Mulher (HFSCMP), 113 (43,9%) da UREMIA, 20 (7,9 %) da UMS-Curió e 69 (26,8%) da UMS-Tapanã. Todas as adolescentes responderam ao formulário e colheram material para análise de PCR-HPV. O período de recrutamento foi de outubro de 2009 a outubro de 2010.

A média de idade das adolescentes foi de 16,29 anos, variando de 12 a 19 anos. A distribuição por faixa etária foi 82 (31,9%) de 12 a 15 anos e 175 (68,1%) acima de 15 anos.

A Tabela 1 mostra a distribuição das adolescentes grávidas de acordo com a situação conjugal e nível de escolaridade. Há um predomínio das solteiras (63%) sobre as casadas ou com união estável (37%), assim como mais da metade delas (81,8%) com grau de instrução de ensino fundamental completo ou médio incompleto.

Distribuição das adolescentes grávidas estudadas (N=257) de acordo com as características sócio demográficas selecionadas, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Uremia, de Outubro 2009 à Outubro 2010.

Tabela 1 – Características sócio demográficas gestantes estudadas

Características	n	%
Situação conjugal		
Solteira	163	63%
Casada/União estável	94	37%
Nível de escolaridade		
Analfabeta/Fundamental incompleto	40	15,5%
Fundamental completo	50	19,5%
Médio incompleto	160	62,3%
Médio completo	6	2,3%
Superior incompleto	1	0,4%

Fonte: protocolo de pesquisa

Quanto aos hábitos de vida, 51 adolescentes (19,8%) referiram ter fumado, sendo que destas apenas 4 (1,6%) mantinham o hábito na ocasião em que foram entrevistadas. Em relação a variável “álcool na vida”, 98 adolescentes (38,1%) referiram ingestão de bebida

alcoólica em algum momento da vida, sendo que a média de idade de início e mediana foram 14,1 (DP \pm 1,6) anos e 14,25 (DP \pm 1,7) anos, respectivamente como mostra Tabela 2.

Distribuição das adolescentes grávidas estudadas (n=257) de acordo com o hábito de fumar e ingerir bebida alcoólica, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Uremia, de Outubro 2009 à Outubro 2010.

Tabela 2 - Hábito de fumar e ingerir bebida alcoólica gestantes estudadas

Hábitos comportamentais	n	%	Média \pm DP	Mediana
Tabagismo na vida				
Sim	51	19,8%		
Não	206	80,2%		
Idade de início			14,1 \pm 1,6 anos	14 anos
Tabagismo Atual				
Sim	4	1,6%		
Não	253	98,4%		
Álcool na vida				
Sim	98	38,1%		
Não	159	61,9%		
Idade de início			14,25 \pm 1,7 anos	15 anos
Álcool atual				
Sim	6	2,3%		
Não	251	97,7%		

Fonte: protocolo de pesquisa

Entre as adolescentes gestantes, 166 (64,5%) referiram a idade da coitarca com 14 anos ou menos, e 91 (35,5%) após 14 anos. A média de idade e mediana da coitarca foram 14,1 (DP \pm 1,6) anos e 14 anos, respectivamente. Sendo que, 70 (53,8%) relataram ter se relacionado com um ou dois parceiros na vida e 60 (46,2%) com três parceiros ou mais. A Tabela 3 apresenta a distribuição das adolescentes grávidas de acordo com comportamento sexual.

Distribuição das adolescentes gestantes estudadas (N=257) de acordo com comportamento sexual, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Uremia, de Outubro 2009 à Outubro de 2010.

Tabela 3 - Comportamento sexual gestantes estudadas

Comportamento sexual	n	%	Média DP	Mediana
Idade da coitarca				
≤14 anos	166	64,5%	14,1 ± 1,6 anos	14 anos
> 14 anos	91	35,5%		
Parceiros sexuais na vida				
1 a 2 parceiros	138	53,8%		
≥3 parceiros	119	46,2%		
Parceiros sexuais no último ano				
≥2 parceiros	9	3,5%		
≤1 parceiro	248	96,5%		
Parceiros sexuais novos no último ano				
≥1 parceiro	9	3,5%		
Nenhum	248	96,5%		

Fonte: protocolo de pesquisa

Na entrevista, 209 (81,3%) das adolescentes estavam primigestas, com média de idade de primeira gravidez e mediana de 15,8 (DP ± 1,65) anos e 16 anos, respectivamente. O uso de anticoncepcional hormonal na vida foi relatado por 74 (28,8%) das adolescentes gestantes. Elas também informaram a média de idade de 15 anos do início do uso do anticoncepcional (DP ± 1,5). O uso de camisinha na vida foi relatado por 225 (87,5%) das grávidas adolescentes, porém somente 4 (1,5%) relataram o uso em todas as relações. A Tabela 4 demonstra a distribuição das adolescentes de acordo com características reprodutivas.

Distribuição das adolescentes gestantes estudadas (N=257) de acordo com as características reprodutivas, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Uremia, de Outubro 2009 à Outubro 2010.

Tabela 4 - Características reprodutivas gestantes estudadas

(continua)

Características Reprodutivas	n	%	Média ± DP	Mediana
Pílula na vida				
Sim	74	28,8%		
Não	183	71,2%		
Idade de início			15 ± 1,5 anos	15 anos
Uso atual				
Sim	0	0%		

(conclusão)

Características Reprodutivas	n	%	Média ± DP	Mediana
Não	257	100%		
Uso de preservativo masculino na vida				
Sim	225	87,5%		
Não	32	12,5%		
Frequência de uso da camisinha				
Sempre	4	1,5%		
Às vezes	221	86%		
Nunca usaram	32	12,5%		
Gravidez				
Idade na 1ª gravidez			15,8 ± 1,65 anos	16 anos
1 gestação	209	81,3%		
≥ 2 gestações	48	18,7%		

Fonte: protocolo de pesquisa

Quanto aos antecedentes ginecológicos, 183 (71,2%) negaram doença sexualmente transmissível prévia e 209 (81,3%) jamais haviam colhido material para colpocitologia oncótica como mostra Tabela 5.

Distribuição das adolescentes gestantes estudadas (N=257) de acordo com as características reprodutivas, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Uremia, de Outubro 2009 à Outubro 2010.

Tabela 5 - Características reprodutivas gestantes estudadas

Antecedentes Ginecológicos	n	%
História de DST		
Sim	74	28,8%
Não	183	71,2%
Corrimento/Irritação vaginal		
Sim	60	23,3%
Não	197	76,7%
Colpocitologia Oncótica na vida		
nunca	209	81,3%
1 ou mais	48	18,7%

Fonte: protocolo de pesquisa

A prevalência da detecção do HPV por PCR foi de 38.1%, representando 98 gestantes adolescentes do estudo. Analisando a prevalência da infecção pelo HPV por trimestre gestacional, observou-se uma elevação progressiva com o evoluir da gravidez e expressivamente maior no último trimestre (Ver Tabela 6). O *Odds Ratio* no 3º trimestre foi mais de duas vezes maior quando comparado ao 1º trimestre gestacional.

Prevalência de HPV no grupo geral das adolescentes grávidas do estudo e por trimestre gestacional, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Uremia, de Outubro 2009 à Outubro de 2010.

Tabela 6 - Prevalência de HPV no grupo geral das adolescentes grávidas estudadas

	N	Prevalência do DNA HPV				
		n	HPV (%)	OR	IC95%	p
Geral	257	98	38,1%	-	32,2 - 44,4	-
Idade gestacional						
1º Trimestre	45	11	24,4%	1		-
2º Trimestre	140	55	39,3%	2,00	0,93 - 4,27	0,0737
3º Trimestre	72	32	44,4%	2,47	1,08 - 5,63	0,0312*
					<i>p-valor tendência</i>	0,0877

Fonte: protocolo de pesquisa

OR: *Odds Ratio*.

*Associação estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$, qui-quadrado/exato de Fisher).

Analisando a prevalência da infecção genital pelo HPV em relação às variáveis sociodemográficas verificou-se que não houve diferenças de prevalências entre estas variáveis (Ver Tabela 7). Entretanto, separando as variáveis de acordo com o trimestre gestacional, observa-se que para o terceiro trimestre, as variáveis idade e situação conjugal apresentaram resultados que merecem destaque. Apesar de não serem estatisticamente significantes, as maiores prevalências da infecção pelo HPV ocorreram em adolescentes com idade entre 11 e 14 anos, com menos de 6 anos de estudo e as que não possuíam companheiro (Ver Tabela 8).

Análise Bivariada Bruta dos Aspectos Sócio demográficos UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Uremia, de Outubro 2009 à Outubro de 2010.

Tabela 7 – Aspectos sócio demográficos

Variáveis	N=257	HPV		OR	IC95%	p
		n=98	%			
Faixa etária						
11 a 14 anos	43	19	44,20%	0,73	0,38 - 1,43	0,3704
15 a 19 anos	214	79	36,90%			
Escolaridade						
Até 6 anos	247	95	38,50%	1,45	0,36 - 5,77	0,4278
7 ou mais anos	10	3	30,00%			
Situação Conjugal						
Sem companheiro	94	41	43,60%	1,43	0,85 - 2,41	0,1692
Possuem companheiro	163	57	35,00%			

Fonte: protocolo de pesquisa

OR: *Odds Ratio*.

Teste do qui-quadrado/exato de Fisher, nível $\alpha=0,05$.

Análise Bivariada Estratificada por Trimestre Gestacional dos Aspectos Sócio demográficos, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Uremia, de Outubro 2009 à Outubro de 2010.

Tabela 8 - Aspectos sócio demográficos por trimestre gestacional

Variáveis	Trimestre Gestacional											
	Primeiro				Segundo				Terceiro			
	n=45	HPV%	OR	p	n=140	HPV%	OR	p	n=72	HPV%	OR	p
Faixa etária												
15 a 19 anos	41	26,80%	Ind	0,3112	115	39,10%	0,96	0,936	58	39,70%	0,36	0,096
11 a 14 anos	4	0,00%			25	40,00%			14	64,30%		
Escolaridade												
até 6 anos	45	24,40%	Ind	Ind	133	39,10%	0,85	0,567	69	46,40%	Ind	0,166
7 ou mais anos	0	0,00%			7	42,90%			3	0,00%		
Situação conjugal												
Sem companheiro	19	21,10%	0,7	0,4636	56	44,60%	1,45	0,289	19	63,20%	2,82	0,056
Possuem companheiro	26	26,90%			84	35,70%			53	37,70%		

Fonte: protocolo de pesquisa

Na avaliação das variáveis “tabagismo” e “uso de álcool” não houve associação com a infecção pelo HPV (Ver Tabela 9). Entretanto, em relação ao tabagismo atual, adolescentes que fumam atualmente apresentaram chance de infecção pelo HPV, cinco vezes maior em relação as adolescentes que não fumavam.

Os resultados das prevalências quanto ao tabagismo e etilismo por trimestre gestacional das adolescentes gestantes estão demonstrados na Tabela 10. Não foi observado nenhum dado significativo quando comparada com a Tabela 9.

Análise Bivariada Bruta dos Aspectos Comportamentais, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Uremia, de Outubro 2009 à Outubro de 2010.

Tabela 9 - Aspectos Comportamentais

Variáveis	N=257	HPV		OR	IC95%	p
		n=98	%			
Tabagismo na vida						
Sim	51	21	41,2	1,17	0.62 - 2.19	0,6172
Não	206	77	37,4			
Tabagismo atual						
Sim	4	3	75,0	4,98	0.51 - 48.65	0,1565
Não	253	95	37,5			
Álcool na vida						
Sim	98	41	41,8	1,28	0.76 - 2.15	0,3371
Não	159	57	35,8			
Álcool atual						
Sim	6	2	33,3	0,80	0.14 - 4.49	0,5833
Não	251	96	38,2			

Fonte: protocolo de pesquisa

OR: *Odds Ratio*

Teste do qui-quadrado/exato de Fisher, nível $\alpha=0,05$.

Análise Bivariada Estratificada por Trimestre Gestacional dos Aspectos Comportamentais, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Outubro 2009 à Outubro de 2010.

Tabela 10 – Aspectos comportamentais por trimestre gestacional

Variáveis	Trimestre Gestacional											
	Primeiro				Segundo				Terceiro			
	n=45	HPV%	OR	p	n=140	HPV%	OR	p	n=72	HPV%	OR	p
Tabagismo na vida												
Sim	11	18,20%	0,61	0,4544	26	46,20%	1,41	0,4268	14	50,00%	1,32	0,6411
Não	34	26,50%			114	37,70%			58	43,10%		
Tabagismo atual												
Sim	0	0,00%	Ind	Ind	1	100,00%	Ind	0,3928	3	66,70%	2,60	0,4158
Não	45	24,40%			139	38,80%			69	43,50%		
Álcool na vida												
Sim	20	25,00%	1,05	0,6039	52	40,40%	1,07	0,8378	26	57,70%	2,32	0,0889
Não	25	24,00%			88	38,60%			46	37,00%		
Álcool atual												
Sim	0	24,40%	Ind	Ind	4	25,00%	0,50	0,4864	2	50,00%	1,25	0,6948
Não	45	0,00%			136	39,70%			70	44,30%		

Fonte: protocolo de pesquisa

Quanto às características sexuais e de reprodução, verificou-se que o número de parceiros na vida foi significativo estatisticamente, sendo que adolescentes que tiveram 2 ou mais parceiros na vida, apresentaram maiores chances de adquirir a infecção pelo HPV (OR=1,86; p=0,0278). As variáveis “número de parceiros no último ano” e “número de parceiros novos no último ano”, ambas apresentaram OR=3,39, porém não foram estatisticamente significantes (ambas p = 0,0762) (Ver Tabela 11). Foi observado prevalência de 40,7% (35) entre as adolescentes que tiveram a coitarca até os 14 anos e 36,8% (63) nas que tiveram a coitarca após os 14 anos, não sendo observada associação entre a infecção pelo HPV e época da coitarca. Houve associação significativa (OR = 1,86, p = 0,0278) entre infecção genital por HPV e número de parceiros na vida. A prevalência de infecção pelo HPV no grupo que relatou dois ou mais parceiros na vida foi 42,8% (74), e as que afirmaram ter tido apenas 1 parceiro foi 28,6% (24). Porém as adolescentes que tiveram um parceiro novo

ou mais no último ano tiveram maior chance de infecção genital por HPV do que as adolescentes que negaram parceiros novos neste período. A Tabela 11 apresenta a correlação entre comportamento sexual e prevalência da infecção genital pelo HPV.

Análise Bivariada Bruta dos Aspectos Sexuais e Anticoncepcionais, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Uremia, de Outubro 2009 à Outubro de 2010.

Tabela 11- Aspectos sexuais e anticoncepcionais

Variáveis	N=257	HPV		OR	IC95%	p
		n=98	%			
Coitarca						
Menor que 14 anos	86	35	40,7	1,17	0.69 - 2.00	0,5481
Maior ou igual a 14 anos	171	63	36,8			
Parceiros sexuais na vida						
2 ou mais parceiros	173	74	42,8	1,86	1.06 - 3.27	0.0278*
1 parceiro	84	24	28,6			
Parceiros sexuais no último ano						
2 ou mais parceiros	9	6	66,7	3,39	0.82 - 13.88	0,0762
1 ou nenhum parceiro	248	92	37,1			
Parceiros sexuais <u>novos</u> no último ano						
1 ou mais parceiros	9	6	66,7	3,39	0.82 - 13.88	0,0762
nenhum	248	92	37,1			
Anticoncepcionais orais						
Sim	74	25	33,8	0,76	0.43 - 1.35	0,3614
Não	183	73	39,9			
Uso de preservativos						
Regularmente	4	3	75	1	-	-
Às vezes	221	85	38,5	0,20	0.02 - 2.03	0,1774
Nunca	32	10	31,3	0,15	0.01 - 1.64	0,1207

Fonte: protocolo de pesquisa

OR: *Odds Ratio*

*Associação estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$, qui-quadrado/exato de Fisher)

Já na análise dos aspectos sexuais e anticoncepcionais distribuídos por trimestre gestacional, conforme ilustra a Tabela 12, para o terceiro trimestre, adolescentes que tiveram

a coitarca antes dos 14 anos apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (OR=2,92; p=0,0349). Já o 2º trimestre de gestação, a variável importante foi ter dois ou mais parceiros na vida com OR=2,37, tendo o p=0,0175, em relação a um parceiro.

Análise Bivariada Estratificada por Trimestre Gestacional dos Aspectos Sexuais e Anticoncepcionais, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher e Uremia, de Outubro 2009 à Outubro de 2010.

Tabela 12 - Aspectos Sexuais e Anticoncepcionais por trimestre gestacional

Variáveis	Trimestre Gestacional											
	Primeiro				Segundo				Terceiro			
	n=45	HPV%	OR	p	n=140	HPV%	OR	p	n=72	HPV%	OR	p
Coitarca												
Menor que 14 anos	30	20,00%	0,50	0,2661	89	40,40%	1,14	0,7095	47	53,20%	2,92	0,0349*
Maior ou igual a 14 anos	15	33,30%			51	37,30%			25	28,00%		
Parceiros sexuais na vida												
2 ou mais parceiros	31	22,60%	0,72	0,4668	91	46,20%	2,37	0,0175*	51	49,00%	1,92	0,2234
1 parceiro	14	28,60%			49	26,50%			21	33,30%		
Parceiros sexuais no último ano												
2 ou mais parceiros	1	100,00%	Ind	0,2444	7	71,40%	4,15	0,0840	1	0,00%	Ind	0,5555
1 ou nenhum parceiro	44	22,70%			133	37,60%			71	45,10%		
Parceiros sexuais <u>novos</u> no último ano												
1 ou mais parceiros	1	22,70%	Ind	0,2444	7	71,40%	4,15	0,0840	1	0,00%	Ind	0,5555
nenhum	44	100,00%			133	37,60%			71	45,10%		
Anticoncepcionais orais												
Sim	10	10,00%	0,27	0,2219	42	31,00%	0,59	0,1282	22	50,00%	1,38	0,5291
Não	35	28,60%			98	42,90%			50	42,00%		
Uso de preservativos												
Nunca	5	40,00%	2,29	0,3547	18	22,20%	0,39	0,0893	9	44,40%	1,00	0,6355
Regular/às vezes	40	22,50%			122	41,80%			63	44,40%		

Fonte: protocolo de pesquisa

Quanto à correlação dos casos de DNA do HPV com o número de gestações encontramos associação significativa (p valor = 0,0377), onde as adolescentes primigestas apresentaram a prevalência de 41,1%, enquanto as com duas ou mais gestações foi de 25%

dando como resultado um *Odds Ratio* invertido de 0,48 ($p=0,0377$). As adolescentes gestantes que relataram problema genital prévio tiveram duas vezes mais chances de adquirir HPV em relação às que não relataram ($p=0,0056$). Dos nove casos em que se evidenciou HPV clínico (trato genital inferior), foram detectados pelo PCR o DNA viral em sete casos. A razão de chances é de 6 vezes de detectar o HPV quando evidenciamos clinicamente a doença ($p = 0,0126$). A Tabela 13 apresenta os aspectos obstétricos e clínico-ginecológicos em relação ao HPV.

Análise Bivariada Bruta dos Aspectos Obstétricos e Clínico-ginecológicos UMS Curio e Tapanã, ambulatório da mulher de Outubro 2009 à Outubro de 2010.

Tabela 13 - Aspectos Obstétricos e Clínico-ginecológicos

Variáveis	N=257	HPV		OR	IC95%	p
		n=98	%			
Gestações						
2ª ou mais	48	12	25,0	0,48	0,23 - 0,96	0,0377*
1ª gestação	209	86	41,1			
Idade da 1ª gestação						
≤ 14 anos	60	27	45,0	1,45	0,80 - 2,60	0,2109
> 14 anos	197	71	36,0			
PCCU						
Nunca	209	81	38,8	1,15	0,60 - 2,21	0,6676
1 ou mais	48	17	35,4			
DST						
Sim	21	12	57,1	2,32	0,94 - 5,74	0,0612
Não	236	86	36,4			
Problema genital						
Sim	60	32	53,3	2,26	1,26 - 4,08	0,0056*
Não	197	66	33,5			
HPV clínico						
Sim	9	7	77,8	6,03	1,22 - 29,68	0,0126*
Não	248	91	36,7			

Fonte: protocolo de pesquisa

OR: *Odds Ratio*.

*Associação estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$, qui-quadrado/exato de Fisher).

Quando se distribui os aspectos obstétricos e clínico-ginecológicos por trimestre gestacional houve uma inversão no 3º trimestre gestacional onde a prevalência da infecção pelo HPV foi de 51,9% nas gestantes adolescentes que tinham como antecedentes obstétricos duas ou mais gestações, sendo estatisticamente significante (p valor = 0,0394). As adolescentes que relataram problema genital anterior apresentaram 3,22 vezes mais chances de ter infecção pelo HPV em relação às adolescentes que não relataram (Ver Tabela 14).

Análise Bivariada Estratificada por Trimestre Gestacional dos Aspectos Obstétricos e Clínico-Ginecológicos, UMS Curió e Tapanã, ambulatório da mulher de Outubro 2009 à Outubro de 2010.

Tabela 14 - Aspectos Obstétricos e Clínico-Ginecológicos por trimestre gestacional

Variáveis	Trimestre Gestacional											
	Primeiro				Segundo				Terceiro			
	n=45	HPV%	OR	p	n=140	HPV%	OR	p	n=72	HPV%	OR	p
Gestações												
2ª ou mais	9	11,10%	0,32	0,2845	19	31,60%	0,67	0,4593	20	51,90%	0,30	0,0394*
1ª gestação	36	27,80%			121	40,50%			52	25,00%		
Idade da 1ª gestação												
≤ 14 anos	7	14,30%	0,46	0,4445	33	42,40%	1,18	0,6728	20	60,50%	2,40	0,0994
> 14 anos	38	26,30%			107	38,30%			52	38,50%		
PCCU												
Nunca	39	28,20%	Ind	0,1651	114	39,50%	1,04	0,9240	56	44,60%	1,03	0,9494
1 ou mais	6	0,00%			26	38,50%			16	43,80%		
DST												
Sim	4	50,00%	3,55	0,2469	9	55,60%	2,02	0,2452	8	62,50%	2,28	0,2374
Não	41	22,00%			131	38,20%			64	42,20%		
Problema genital												
Sim	12	33,30%	1,85	0,3198	28	53,60%	2,07	0,0835	20	65,00%	3,22	0,0294*
Não	33	21,70%			112	37,70%			52	36,50%		
HPV clínico												
Sim	0	0,00%	Ind	Ind	5	80,00%	6,58	0,0778	4	75,00%	4,03	0,2278
Não	45	24,40%			135	37,80%			68	42,60%		

Fonte: protocolo de pesquisa

(-): Valor numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

OR: *Odds Ratio*; Ind: Valor de *odds ratio* indeterminado.

*Associação estatisticamente significante (p≤0,05, qui-quadrado/exato de Fisher)

6 DISCUSSÃO

A adolescência é considerada um período de transformações físicas e psíquicas no indivíduo, as quais levam a definição de personalidade e comportamento. O despertar da sexualidade nesse período, merece grande atenção. A má orientação ou falta de diálogo pode levar a ocorrência de gravidez indesejada nesta época, além da aquisição de doenças sexualmente transmissíveis. No Brasil, a ocorrência de gravidez na adolescência é um problema social em particular nas regiões Norte e Nordeste. Dando destaque ao Estado do Pará, dados do IBGE indicaram que este é o Estado das mães adolescentes (IBGE, 2009).

Durante o período da adolescência, os indivíduos apresentam maior risco de contrair doenças sexualmente transmissíveis, em particular o HPV, por seu comportamento de risco. Sendo assim, é nesta época que ocorrem as mais altas taxas de prevalência da infecção pelo HPV. A prevalência nesta idade pode variar entre 50 e 80% (MOSCICKI *apud* MARTINS, 2007), sendo que o risco de uma adolescente se infectar em uma relação sexual é de 40 a 60%. O uso de preservativo diminui em 70 a 80% a contaminação, mas não garante proteção absoluta contra o HPV (RICHTMANN, 2012).

O binômio “gravidez-adolescência” adquire características peculiares em relação à infecção pelo HPV. A gestação atua como um fator de risco importante associado à elevada prevalência na mulher entre os 12 e 19 anos de idade, onde em pacientes jovens há exposição precoce da zona de transformação a agentes sexualmente transmissíveis junto às condições locais como ectopia e processos inflamatórios (SILVEIRA, 2008).

A gestante portadora de HPV com alta carga viral, em especial no final do terceiro trimestre, tem maior chance de contaminar o recém-nascido no momento do parto. Da mesma forma, esse fato pode ocorrer se a mãe for portadora de condilomatose ano-genital no final da gestação (RIBALTA, 2002).

As manifestações clínicas e subclínicas são mais evidentes nas gestantes, sendo que grande parte delas regridem no puerpério. Por isso, as manifestações clínicas da infecção pelo HPV devem ser pesquisadas durante avaliação pré-natal rotineira, sobretudo através de exame ginecológico e perianal cuidadoso, seguido de coleta para a colpocitologia oncótica (SILVEIRA, 2008).

A alta prevalência da infecção por HPV e o aumento do percentual de replicação durante a gravidez podem ser devidos, em parte, à diminuição da imunidade celular e modificações dos hormônios esteroides, os quais em altos níveis levam a diminuição da produção e atividade dos linfócitos e macrófagos. Assim, na gestação há depressão transitória

e seletiva da imunocompetência celular. A atividade dos linfócitos T helper e T supressor está diminuída, assim como há diminuição da IgG e IgA no muco cervical (SILVEIRA, 2008). Particularmente na fase da vida da adolescência, o sistema imunitário ainda não está completamente constituído, facilitando a infecção pelo HPV (RICHTMANN, 2012)

A prevalência do DNA-HPV em gestantes, não considerando grupo etário, varia de acordo com as regiões geográficas, com as características da população avaliada, o quadro clínico e com os diferentes métodos de diagnóstico. Considerando-se essas variáveis e que é uma doença de distribuição mundial, as taxas de prevalência desta infecção em gestantes variam de 14,3 a 60% (Ver Tabela 15).

Tabela 15 – Estudos realizados em diferentes países sobre a Prevalência de HPV em gestantes

AUTORES	PAÍS	PREVALÊNCIA	BIOLOGIA MOLECULAR
Jin et al, 2011	China	14,30%	PCR
Yamasaki et al., 2011	Japão	35,80%	PCR
Domza et al., 2010	Lituânia	17,80%	PCR
Banura et al, 2008	Uganda	60,00%	PCR
Worda et al., 2005	Austria	36,60%	CAPT HIBRIDA
Girion et al., 2005	México	37,20%	CAPT HIBRIDA
Lima et al, 2005	Brasil	35,60%	PCR

Fonte: dados do autor

Neste trabalho foram estudadas 257 gestantes adolescentes, sendo que a análise dos dados foi realizada de duas maneiras: uma análise com o total das adolescentes divididas apenas em relação às variáveis, e a outra análise separando as adolescentes por trimestres gestacionais.

A prevalência geral da infecção pelo HPV foi de 38,1 % (n=98/257). É importante destacar que a amostra foi totalmente proveniente de uma população usuária do SUS (Sistema único de Saúde) com poucas variações nas características socioeconômicas e comportamentais. Esta prevalência alta também foi encontrada em outros trabalhos. Em um estudo avaliando gestantes adolescentes (São Paulo) realizado por SANTOS et al em 2006, utilizando técnicas de biologia molecular para diagnóstico, o HPV foi detectado em níveis superiores, 51,7 % das pacientes. Os estudos realizados por Murta *et al* em Uberaba em 1998,

encontraram, de forma significativa, maior frequência de infecção pelo HPV, 47,3 % em mulheres grávidas com idade inferior a 20 anos. Entretanto, o estudo de Lima *et al.* (2005), com uma amostra de grávidas de Belém (Pará) obteve maior incidência em gestantes maiores de 20 anos.

Comparando com trabalhos realizados com adolescentes não grávidas e mulheres jovens (até 25 anos), em uma dissertação de mestrado, analisando uma amostra de adolescentes em Belém (Pará), utilizando detecção por PCR, detectou-se a prevalência de 21% (n=29/134) da infecção por HPV (CAMPOS, 2012). Outro trabalho realizado no estado do Pará com população urbana e rural mostrou prevalência geral da infecção pelo HPV de 17,5% em mulheres jovens (13 a 25 anos) (PINTO, 2011). Sendo assim, verifica-se que adolescentes grávidas apresentam prevalência maior da infecção pelo HPV do que adolescentes não grávidas.

Outro dado interessante verificado neste estudo é que a prevalência da infecção pelo HPV aumenta com a idade gestacional (Ver Tabela 6). A prevalência do primeiro trimestre foi de 24,4%, para o segundo foi de 39,3%, chegando a 44,4% no terceiro, sendo significativa estatisticamente ($p=0,0312$). A maioria dos investigadores tem notado um aumento da frequência do HPV com o evoluir da gestação (SMITH, 1991; FIFE, 1999; MURTA, 1998; BANURA, 2008; SILVEIRA, 2008). Segundo Smith (1991) este aumento na frequência com o aumento da idade gestacional decorre de ativação da infecção latente e aumento gradativo da replicação viral na evolução da gravidez, assim como altos níveis de progesterona que ativa sua multiplicação e altera a resposta imune do hospedeiro (SMITH, 1991).

Na análise dos dados sócio demográficos, embora não estatisticamente significativa, ocorreu na associação HPV e adolescentes grávidas um predomínio na faixa etária de 11-14 anos, com escolaridade de até 6 anos e em solteiras. E ao estratificar por trimestre gestacional preponderou apenas no 3º trimestre as na faixa de idade entre 11-14 anos e sem companheiro.

Apesar de vários estudos terem apontado a associação entre o tabagismo e a carcinogênese cervical, neste estudo não foi possível encontrar esta associação. O tabaco, provavelmente, esteja associado à persistência e não a aquisição da infecção pelo HPV (GIRIANELLI, 2010; KASSAP, 2011; YETIMALAR, 2012). O Hábito de fumar está intimamente relacionado com a imunossupressão local e sistêmica, estado nutricional e efeito cancerígeno, sendo também importante o tempo de uso (FONSECA, 2012). Como a população estudada nesta pesquisa é constituída de adolescentes, os quais faziam uso há pouco tempo, talvez explique a não associação com a infecção pelo HPV. Entretanto, há trabalhos que não mostram associação do fumo com HPV, constatando que o risco de

infecção pelo HPV é similar entre ex-fumantes e não fumantes (CAVALCANTI, 1996; MURTA, 2001),

O uso do álcool também não teve associação estatisticamente significativa neste trabalho (Ver Tabela 9) quando associado ao HPV, possivelmente pelo pouco tempo de uso das adolescentes. No entanto, as pesquisas atribuem ao álcool um fator de risco para a infecção HPV em decorrência do comportamento sexual de risco dos usuários.

Com relação ao comportamento sexual, foram analisadas as variáveis coitarca, número de parceiros, uso de anticoncepcional e de preservativo.

A coitarca precoce poderia propiciar a aquisição de infecção pelo HPV, tendo em vista que no período pós-menarca existem muitas células indiferenciadas na superfície da cérvix uterina e o ciclo menstrual tende a ser irregular, com decréscimo de produção do muco cervical, que serve como barreira mecânica protetora de agentes infecciosos. Além disso, é provável que não haja resposta imunológica contra o HPV no momento das primeiras relações sexuais, o que torna a resposta ao HPV menos eficiente (APTER, 1993; BURK, 1996 *apud* GIRIANELI, 2010). Apesar de o sistema imunológico eliminar de forma espontânea o HPV, esta resolução de infecção é mais frequente nas mulheres mais jovens, decaindo com a idade (TROTIER 2001 *apud* MARTINS, 2007).

Nesta população estudada, a idade de coitarca, apresentou idade média de 14,1 (mais ou menos 1,6 anos), sendo que 64,5% tiveram a coitarca com 14 anos ou menos. Na população geral, não houve associação da idade da coitarca com a infecção pelo HPV (p valor = 0,5481), porém, ao avaliar a população com relação ao trimestre gestacional, verificou-se que adolescentes que apresentaram a coitarca com idade igual ou menor que 14 anos, mostraram prevalência da infecção pelo HPV (53,20%, $p= 0,0349$), em relação às adolescentes que tiveram coitarca após 14 anos.

Outro fator que se destacou foi o número de parceiros na vida, o qual para a população geral foi significativo, sendo que 42,8% das adolescentes que tiveram 2 ou mais parceiros estavam infectadas pelo HPV, e 28,6% das que tiveram 1 parceiro na vida estavam infectadas ($p= 0,02878$) (Ver Tabela 11). Esta significância também foi vista ao dividir por trimestre de gestação, porém, apenas para o segundo trimestre (Ver Tabela 12).

Segundo Martins *et al* (2007), em um estudo brasileiro que analisou exclusivamente a idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por HPV observou que quanto mais precoce a coitarca, maior a chance de aumentar o número de parceiros e consequentemente aumenta também o risco de infecção por HPV. Curiosamente, também relataram que meninas que iniciaram sua vida sexual até os três primeiros anos após a

menarca, têm menor risco de infecção do que as iniciaram mais tardiamente. Essa contradição pode ser explicada, em parte, pelo fato de que jovens que iniciam a vida sexual mais tarde relatam ter parceiros mais velhos e com experiência sexual mais relevante. Os mesmos autores também observaram que a distribuição da idade de início da atividade sexual, quando agrupada por faixa etária e comparada aos resultados pela avaliação pela infecção por HPV de alto risco usando o método de captura híbrida (CH 2 – Digene Brasil, São Paulo), apresenta curva que mostra que conforme aumenta a idade da coitarca, decai a positividade para HPV de alto risco. Verificaram ainda, que mulheres mais novas relataram coitarca mais precocemente que mulheres mais velhas. Este tipo de mudança de comportamento sexual vem sendo notado, principalmente nos últimos anos, com forte influência dos meios de comunicação na educação sexual de crianças e adolescentes (MARTINS, 2007).

O fator paridade também foi associado à infecção pelo HPV. Verificou-se que 41,1% de primigestas apresentaram a infecção por HPV ($p=0,0377$). Em geral, na literatura, a associação da infecção pelo HPV seria com a alta paridade. Segundo pesquisador Almonte *et al* (2011), que analisou comparativamente os fatores de risco para o HPV e para as lesões de alto grau do colo do útero, o efeito da alta paridade (maior ou igual a 3) é mais forte para a neoplasia de colo do que simplesmente para infecção por HPV. Apesar de serem significantes os dados deste estudo, este resultado pode estar relacionado com o comportamento de risco, o que também corroborou para a ocorrência da gestação. Analisando as tabelas descritivas, verifica-se que a maioria das adolescentes tiveram coitarca com 14 anos ou antes, (64,5%), A grande maioria relatou o não uso de contraceptivo oral na vida (71,2%), e apesar da grande maioria alegar uso de preservativo masculino na vida (87,5%), também foi referido que em sua maioria o uso era irregular (86%). O uso de preservativo diminui em 70 a 80% a contaminação, mas não garante proteção absoluta contra o HPV (CAMPANER, 2011).

Neste estudo fica difícil avaliar o papel de usuárias de anticoncepcionais e sua relação com o HPV devido à maioria relatar não ter utilizado ou um curto tempo de uso neste período da adolescência, além do que por estarem grávidas, não há emprego atual de anticoncepcionais. Um fator biológico importante do uso do anticoncepcional no trato reprodutivo feminino seria a presença de hormônios sexuais femininos. O estrógeno e a progesterona fornecidos exogenamente através do uso de contraceptivos hormonais pode alterar a regulação da susceptibilidade e resposta imunológica a infecções virais sexualmente transmissíveis (KAUSHIC, 2011). O longo prazo de utilização de anticoncepcionais pode estar envolvido na maior prevalência de DST em mulheres, persistência do HPV e risco

aumentado de desenvolver lesões malignas cervicais (KAUSHIC, 2011; CAVALCANTI, 1996; VACCARELLA, 2006).

Entre as 257 gestantes adolescentes observou-se 9 com lesões clínicas verrucosas de HPV em genitália externa. Ao realizar o teste de detecção pelo PCR somente em 7 evidenciou-se o DNA viral. Isto demonstra a possibilidade de múltiplos tipos de HPV na infecção dos órgãos genitais femininos e a não obrigatoriedade de HPV em cérvix uterina quando há lesões clínicas externas.

A gravidez na adolescência é grande problema social que traz com ela não apenas desajustes sociais e psicológicos, mas também riscos a saúde da mulher em formação. Em especial no Estado do Pará, segundo o levantamento recente do IBGE, é preocupante a maternidade precoce. Associando a este fato aos resultados encontrados neste estudo, que mostra alta prevalência da infecção pelo HPV, torna-se de maior relevância a implantação de ações mais efetivas em educação e de intervenção em saúde com relação ao desenvolvimento do câncer de colo uterino. Lembrando que no Brasil, a região Norte apresenta as maiores incidências de câncer de colo uterino, sendo maior que a de câncer de mama. No estado do Pará, principalmente na capital Belém, isso não é diferente (INCA, 2012). Isso por que, apesar de ser uma neoplasia de fácil prevenção, o acesso a saúde é precário. A detecção de 38,1% de prevalência nessa população é de grande preocupação, pois as estimativas revelam que 2 a 3% das mulheres infectadas por HPV podem desenvolver câncer (BURD, 2003).

Espera-se que com a atual implantação da vacina contra o HPV no SUS em pré-adolescentes, associado à implementação de programas educativos mais efetivos, seja possível reduzir drasticamente as lesões neoplásicas decorrentes desta infecção.

7 CONCLUSÕES

- As adolescentes eram em sua maioria solteiras (63%), com ensino médio incompleto (62,3%);
- As adolescentes em relação ao comportamento sexual apresentaram, em sua maioria, idade de coitarca igual ou inferior a 14 anos (64,5%), tendo em sua maioria 1 a 2 parceiros na vida (53,8%);
- As adolescentes, em sua maioria, nunca utilizaram anticoncepcional hormonal (71,2%), porém relataram utilizar preservativo masculino (87,5%), mas de forma irregular (86%);
- Os fatores de risco associados com a infecção pelo HPV na população geral foram “2 ou mais parceiros na vida”, “primeira gestação” e “problemas genitais”;
- O fator de risco associado ao segundo trimestre foi “2 ou mais parceiros na vida”.
- Os fatores de risco associados ao terceiro trimestre foram “primeira gestação” e “problemas genitais”;
- A prevalência da infecção pelo HPV em adolescentes grávidas por PCR foi de 38,1% na população geral, sendo crescente dividindo por trimestre gestacional: primeiro trimestre foi de 24,4%, para o segundo foi de 39,3%, chegando a 44,4% no terceiro, sendo significante estatisticamente ($p=0,0312$);

REFERÊNCIAS

ALENCAR, T.R. **Análise da variabilidade genética, filogênica e expressão gênica do HPV de alto risco no Distrito Federal**. 2009. 156 f. Tese (Doutorado em Biologia Molecular) - Departamento de Biologia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2009.

ALMONTE, M. et al. Risk factors for high-risk human papillomavirus infection and cofactors for high-grade cervical disease in Peru. **Int. J. CancerGynecol.**, Heidelberg-Alemanha, v. 21, n. 9, p. 1654-1663, 2011. Disponível em <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 22 set. 2011.

BANURA C. et al. Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. **Int. J. Cancer**. Veneza-Italia, 123(9):2180-7, Nov 2008. Disponível em <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 12 set. 2012.

BICCA, G. L. O. **Verrugas genitais e o uso do Imiquimode**. Rio de Janeiro: Farmoquímica, 2010.

BOLLEN, L.J.M. et al. Human Papillomavirus (HPV) detection among human immunodeficiency virus-infected pregnant Thai women: implications for future HPV immunization. **Sexually Transmitted Diseases**. [s. l.], v. 33, n. 4, p. 259-264, 2006.

BURD, E. M. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin. Microbiol. Rev.*, Washington, v. 16, n. 1, p. 1-17. 2003.

CAMPANER, A. B. et al. Imunidade do trato genital inferior e mecanismos defensivos contra o papilomavírus humano. **Femina**, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 213-218, 2007.

_____, Combate às verrugas genitais. **HPV News.**, [s. l.], n. 2, p.4-10, Segmento Farma, 2011.

CAMPOS, A.C.A. **Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção genital pelo HPV em adolescentes da região metropolitana de Belém**. 2012. 153 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Universidade Federal do Pará, Belém, 2012.

CARDIAL, M. F. T. **HPV: diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro: Farmoquímica, 2010.

CARVALHO, N. S. et al. Vacinas contra a infecção pelo HPV: recomendações da comissão nacional de patologia do trato genital inferior da FEBRASGO. **Femina**, São Paulo, v. 37, n. 4 p.3-4, 2009.

CAVALCANTI, S. M. et al. Infecção pelo papillomavirus humano e câncer cervical no Brasil: um estudo retrospectivo. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 91, p. 433-440, 1996.

CHAGURI, L. A. et al. **Condiloma acuminado**: uma abordagem prática e moderna. São Paulo: Farmoquímica, 2009.

CORRÊA, C. M. et al. Coinfecção HIV-HPV: prevalência e multiplicidade de genótipos do HPV no colo uterino. **Femina**, São Paulo, v. 37, n. 6, p. 319-323, 2009.

COSTA, C. B. P. et al. Condiloma acuminado na gravidez. **Femina.**, São Paulo, v.17, n.4, p. 271-273, 1989.

DERCHAIN, S. F. M.; SARIAN, L. O. Z. Vacinas profiláticas para o HPV. **Rev. Bras. Ginecol.Obstet.**, São Paulo, v. 29, p. 281-4, 2007.

DOMZA, G et al. Human Papillomavirus infection in pregnant women.**Arch. Gynecol. Obstet.**, [s.l.], v. 284, p.1105-12, dez. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>> Acesso em: 22 set. 2011.

DUARTE, G.; PASSOS, M. 42% das gestantes têm doenças sexualmente transmissíveis. **Jornal da Febrasgo**, São Paulo, ano 15, n. 98, p. 4-5, 2008.

FARIA, I. M. et al. Acuidade da citologia oncótica para o diagnóstico da infecção pelo HPV no colo uterino de mulheres portadoras do HIV. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, São Paulo, v. 30, n. 9, p. 437-444, 2008.

FEDRIZZI, E. M. et al. Infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) em mulheres de Florianópolis, Santa Catarina. **J. Bras. Doenças Sexualmente Transmissíveis**, São Paulo, v. 20, n. 2, p.73-79, 2008.

FIFE, K.H. et al. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. **Am. J. Obstet. Gynecol.** Ohio-EstadosUnidos, v. 180, n. 5, p. 1110-1114, 1999.

FONSECA, J. A. M. Smoking and cervical câncer.**ISRN Obstet. Gynecol.**, [s.l.], v. 2011, p.847-868, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 22 set. 2011.

FORINASH, A. B. et al. Safety of the HPV bivalent and quadrivalent vaccines during pregnancy. **Ann. Pharmacother**, [s.l.], v. 45, n. 2, p. 258-262, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 03 out. 2011.

FOX, K. A.; THEILER, R. Vaccination in pregnancy.**Curr. Pharm. Biotechnol.** Índia, v. 12, p. 789-796, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 03 out. 2011.

FRANCESCHI, S. et al. Diferences in the risk of cervical câncer and human papillomavirus infection by education level. **Br. J. Cancer.** Inglaterra, v. 101, p. 865-70, 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.org>>. Acessado em: 3 out. 2011.

GIRALDO, P. C. et al. Prevenção da infecção HPV e lesões associadas através do uso de vacinas. **J. Bras. Doenças Sex. Transm.**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 132-140, 2009.

GIRIANELLI, V. R. et al. Prevalência de HPV em mulheres assistidas pela estratégia saúde da família na baixa fluminense do Estado do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Ginecol.Obstet.** São Paulo, v.32, n.1, p.39-46, 2010.

GIRON, C,H, et al. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. **Sexually Transmitted Diseases.** India, v.32, n.10, p.613-618, 2005.

GOMES, C. M. *et al.* Condiloma acuminado e gestação: transmissão vertical e tratamento. **Femina**, São Paulo, v. 36, n. 9, p.543-549, 2008.

GOZDZICKA, J. A et al. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, Gotemburg-Suécia, v. 11, n. 9, p. 1402-1405, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 17 out. 2011.

INSTITUTO brasileiro de geografia e estatística – IBGE. **Estatísticas do registro civil 2009.** Disponível em: <<http://ibge.gov.br>>. Acesso em 07 ago. 2012.

INSTITUTO nacional do câncer – INCA. **Estimativa de câncer 2012.** Disponível em: <<http://inca.gov.br>>. Acesso em: 23 jul. 2013.

JALIL, E. M. et al. Infecção pelo papilomavirus humano durante a gravidez: o que há de novo?, **Femina**, São paulo, v. 37, n. 3, p. 132-135, 2009.

JAYASINGHE, Y. L. *et al.* Human Papillomavirus in adolescents: lessons learned from decades of evaluation. **J. Child. Health Paediatr.**, Austrália, p.1440-54, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 3 out. 2011.

JIM, Y et al. Analysis of human papilloma virus infection of women in early pregnancy and post-partum. **NanFang Yi KeXueXueBao.** [s.l.], v.31, p.709-10, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 13 set. 2011.

KASSAP, B. et al. Prevalence and risk factors for human papillomavirus DNA in cervical cytology. **Eur J ObstetGynecolReprod Biol.**, [s.l.], 159(1):168-71, Nov 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 13 set. 2011.

KAUSHIC, C. et al. Increased prevalence of sexually transmitted viral infections in women: the role of female sex hormones in regulating susceptibility and immune responses. **J. Reprod. Immunol.**, Estados Unidos, v. 88, n. 2, p. 204-209, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 4 out. 2011.

KULVACHEV, Z. et al. HPV and spontaneous abortion: results from a virological study. **AkushGinekol.** Rússia, v. 46, n. 2, p. 8-12, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acessado em: 4 out. 2011.

LANCELOTTI, C. L. P. Diagnóstico laboratorial. In: CONSENSO BRASILEIRO DE HPV: papilomavírus humano, 1., 2000, São Paulo. **Anais...** São Paulo: BG Cultural, 2000. p. 45-60.

LIRA NETO, J. B. et al. **Condiloma virótico.** São Paulo: BYK, [2001]. (Série Temas Médicos).

LOPES, G. **Gravidez na adolescência aspecto sócio-familiar**. São Paulo: BIOLAB farmacêutica, 2010.

MAREK, E. et al. Adolescents' awareness of hpv infection and attitudes towards hpv vaccination 3 years following the introduction of the hpv vaccine in Hungary. **Vacina**, [s. l.], v. 29, p. 8591-8598, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 4 out. 2011.

MARQUES, C. A. S.; MARQUES, C. R. C. **Infecção genital pelo HPV: imunodeficiência e câncer do colo uterino**. Paraíba: Hebron, 2010.

MARQUES, J.A. et al. HPV na Mulher: manifestação clínica e diagnóstico diferencial em ginecologia. In: CONSENSO BRASILEIRO DE HPV: papilomavírus humano, 1., 2000, São Paulo. **Anais...** São Paulo: BG Cultural, 2000. p. 34-41.

MARTINS, C. M. R. et al. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, São Paulo, v. 29, n. 11, p. 580-587, 2007.

MINISTÉRIO da saúde. **Estatísticas do Registro Civil 2009**. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br>>. Acesso em: 08 ago. 2012.

MOR, G.; CARDENAS, I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. **Am J Reprod Immunol**. Estados Unidos, 63(6):425-33, Jun 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 13 set. 2012.

MURTA, E.F.C. et al. Influência da idade materna, do período gestacional e do número de gestações na infecção pelo papilomavírus humano. **Rev. Bras. Ginecol Obstet**, São Paulo, v. 20, p.33-35, 1998. Disponível: <<http://www.bireme.com.br>>. Acesso em: 13 set. 2012.

_____. Infecção pelo Papilomavírus Humano em adolescentes: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, São paulo, v.23(4), p.217, 2001. Disponível em: <<http://www.bireme.com.br>>. Acessado em: 13 set. 2012.

OKADA, M. M .K et al. Epidemiologia e Patogênese do Papilomavírus humano. In: CONSENSO BRASILEIRO DE HPV: papilomavírus humano, 1., 2000, São Paulo. **Anais...** São Paulo: BG Cultural, 2000. p. 1-6.

PASSOS, M. R. L. et al. **Imiquimode na prática clínica: do condiloma acuminado ao carcinoma basocelular**. Rio de Janeiro: Farmoquímica, 2006.

PINTO, D. S.; FUZII, H. T.; QUARESMA, J. A. A prevalência de genital HPV infecção em mulheres urbanas e rurais na Amazônia Oriental brasileira. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p. 769-778, 2011.

PISTA, A. et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: The Cleopatre Portugal study. **Int. J. Cancer Gynecol.**, Veneza Italia, v. 21, p. 1150-1158, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 08 out. 2011.

- REGGIANI, C. Gravidez na adolescência. **Revista da SOGIA BR**, São Paulo, v. 8, n. 3, p. 8-10, 2007.
- RIBALTA, J. C. L. et al. Papilomavírus humano – Qual o risco de transmissão para o feto? Qual a conduta com a gestante?. **Femina**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 243-248, 2002.
- RICHTMANN, R. Papilomavírus humano e o poder da prevenção. **HPV News**. [s. l.], Segmento Farma, p. 4-9, 2012.
- ROCHA, G. A.; MELO, V. H. Biologia Molecular no rastreamento das neoplasias cervicais uterinas. **Femina**, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 167-172, 2010.
- ROCHA, Ricardo Cristiano L. da; SALOMÃO, Claudia Lucia B. Gravidez na adolescência no Brasil: panorama atual. **Jornal da Febrasgo**, São Paulo, ano 16, n. 106, jul. 2008.p. 14-15.
- RODA, H.A.M. et al. HPV prevalence in cytomorphologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern. **J Med Virol**. Estados Unidos, 46(2):97-102 Jun 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 13 set. 2012.
- ROMBALDI, R. S. et al. Transplacental transmission of human papillomavirus. **Virol. J.**, Londres Inglaterra, v. 5, p. 106-110, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 08 out. 2011.
- SANTOS, F.E. Identificação do papilomavírus humano em gestantes adolescentes por meio da captura híbrida II: correlação com a colpocitologia oncológica convencional, em base líquida e colposcopia. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, São paulo, 28(10): 625-6, 2006.
- SARKOLA, M. E. et al. Human Papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, [s.l.], v.87, p.1181-1188, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 8 out. 2011.
- SERATI, M. et al. Natural history of cervical in the epithelial neoplasia during pregnancy. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, Gotemburg Suécia, v. 87, p. 1296-1300, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 11 out. 2011.
- SETH, P. et al. Differences between African-American adolescent females with and without human papillomavirus infection. **Saúde sexo**, [s. l.], v. 8, p. 125-27, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 11 out. 2011.
- SCHWARZ, T. F. Clinical update of the vaccine against human papillomavirus 16/18 ASO4 adjuvant for cancer of the cervix, Cervarix. **Healthcare**, Estados Unidos, v. 26, p. 983-98, 2009. . Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 11 out. 2011.
- SILVA, I.D.C.G.; LIMA, G.R. Papilomavírus Humano. **Revista Compacta**, São Paulo, v. iv, n.2, p.7-22, 2004.
- SILVA, M. J. P. M. A et al. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. **Femina**, São Paulo, v. 37, n. 10, p. 519-26, 2009.

SILVA, T. S. Papilomavírus: testes moleculares e rastreamento do câncer cervical. **Femina**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 115-121, 2006.

SILVA, V. C. et al. Gravidez na adolescência em unidades de saúde pública no Brasil: revisão integrativa da literatura. **Rev. Adolescência & Saúde**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 60-67, 2010.

SILVEIRA et al. Gestação e papilomavírus humano: influência da idade materna, período gestacional, número de gestações e achados microbiológicos. **Rev. Bras. Ginec. Obst.**, São Paulo, v. 40(1): 43-47, 2008.

SMITH, E.M. et al. The association between pregnancy and human papilloma virus prevalence. **Detectar cancer Prev**, [s.l.], 15(5):397-402, 1991.
Disponível em: < <http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 13 set. 2012

SMITH, M. K. Quadrivalent HPV vaccine administered to women who became pregnant during trials did not appear to adversely affect pregnancy outcome; however, use during pregnancy is not recommended. **Evid. baseado med.**, [s.l.], v. 15, p. 80-81, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 17 out. 2011.

STANLEY, M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. **Gynecol. oncol.**, Estados Unidos, v. 117, p. 55-100, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 18 out. 2011.

SZAREWSKI, A. HPV Vaccine: Cervarix. **Expert opinion**, [s.l.], v.10, p. 477-87, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 18/10/2011.

T. FILHO, R. **Imiquimode na prática clínica**. Rio de Janeiro: Farmoquímica, 2009.

TACLA, M. **Saúde da mulher: papilomavírus diagnóstico**. São Paulo: Searle, 2002.

VACCARELLA S. et al. Fatores reprodutivos, uso de anticoncepcional oral e infecção pelo papilomavírus humano: agrupados análise dos estudos de prevalência de HPV IARC. **CancerEpidemiolBiomarkers ant.** [s.l.], 15 (11): 2148-53, Nov 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 12 set. 2012.

VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

YAMASAKI, K. et al. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant japanese women. **J. Hum. Genet.**, [s. l.], v. 56, n. 4, p. 313-15, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 18 out. 2011.

YAZLLE, M. E. H. D. *et al.* Gravidez na adolescência: uma proposta para prevenção. **Rev. Bras. Ginecol.Obstet.**, São Paulo, v. 31, n. 10, p. 477-484, 2009.

YETIMALAR, H. et al. Cofactors in human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. **ArchGynecol Obstet.**, Suécia, 285(3);805-10, Mar 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 13 set. 2012.

YOSHIDA, K. et al. The possibility of vertical transmission of human Papillomavirus through maternal milk. **J. Obstet. Gynaecol.**, [s. l.], v. 31, p. 503-506, 2011.

WORDA, C et al. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. **J SocGynecol Investig.**, [s. l.], 12(6):440-4, Set 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 13 set. 2012.

ZAMITH, R.; LIMA, G.R. Doenças Sexualmente transmissíveis. **Revista Compacta**, São Paulo, v. 1, n. 2, p.16-18, 2001.

ZOLLNER, U.; SCHWARZ, T. E. Diseases caused by human papillomaviruses. **Dtsch. Med. wochenscht.**, [s.l.], v. 136, p. 1067-72, 2011. Disponível em <<http://www.ncbi.org>>. Acesso em: 19 out. 2011.

ZOUNDI-OUANGO, O. et al. Lésions cervicales utérines pendant la grossesse: diagnostic et prise en charge. **J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 227-236, 2006.

APÊNDICE (S)

APÊNDICE A – FORMULÁRIO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ/NUCLEO MEDICINA TROPICAL/PPG EM DOENÇAS
TROPICAIS – 2010. PROJETO ESTUDO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR DO
PAPILOMA VIRUS HOMINIS GENITAL EM ADOLESCENTES GRÁVIDAS NO HOSPITAL
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICORDIA DO PARÁ
- FICHA DE LEVANTAMENTO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO

<p>1 Data de coleta: ____/____/____</p> <p>2 Citologia/registro: _____</p> <p>3 Idade: ____ anos 4 Raça: _____</p> <p>5 Peso: ____ Altura: ____ IMC: _____</p> <p>6 Estado civil atual: <input type="checkbox"/> Solteira <input type="checkbox"/> Casada/companheiro <input type="checkbox"/> Separada/divorciada <input type="checkbox"/> Viúva</p> <p>7 Escolaridade: <input type="checkbox"/> Analfabeta/fundamental incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental completo <input type="checkbox"/> Médio incompleto <input type="checkbox"/> Médio completo <input type="checkbox"/> Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo <input type="checkbox"/> Pós-graduação</p> <p>8 Tabagismo</p> <p>8.1 Já fumou cigarros na vida? <input type="checkbox"/> Não (se não, ir para a pergunta 9.1) <input type="checkbox"/> Sim, Com que idade iniciou: ____ ou <input type="checkbox"/> NL</p> <p>8.2 Fuma cigarros atualmente? <input type="checkbox"/> Não. Com que idade parou: ____ ou <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>8.3 Em média, quantos cigarros você fuma/fumava por dia/semana? ____ por dia ou ____ por semana ou <input type="checkbox"/> NL</p> <p>9 Etilismo</p> <p>9.1 Já consumiu bebidas alcoólicas na vida? <input type="checkbox"/> Não (se não, ir para a pergunta 10.1) <input type="checkbox"/> Sim. Com que idade iniciou: ____ ou <input type="checkbox"/> NL</p> <p>9.2 Consome bebida alcoólica atualmente? <input type="checkbox"/> Não. Com que idade parou: ____ ou <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>9.3 Com que frequência você usa/usava bebida alcoólica? <input type="checkbox"/> todo dia <input type="checkbox"/> 5 a 6 dias na semana <input type="checkbox"/> 3 a 4 dias na semana <input type="checkbox"/> 1 a 2 dias na semana <input type="checkbox"/> 3 a 4 dias nos fins de semana <input type="checkbox"/> 1 a 2 dias no mês <input type="checkbox"/> Menos de uma vez no mês <input type="checkbox"/> Não lembro</p> <p>10 História sexual</p> <p>10.1 Frequência de relações sexuais ou contato de genital com genital: Número de vezes por semana: ____ ou Número de vezes por mês: ____ ou Número de vezes por ano: ____ ou <input type="checkbox"/> Nenhuma vez no último ano. Quanto tempo se passou desde a última relação sexual ou contato de genital com genital? ____ anos</p>	<p>10.2 Idade da 1ª relação sexual ____ anos ou <input type="checkbox"/> NL</p> <p>10.3 Número de parceiros sexuais na vida: ____ ou <input type="checkbox"/> NL</p> <p>10.4 Número de parceiros sexuais no último ano ____ ou <input type="checkbox"/> NL</p> <p>10.5 Número parceiros novos no último ano ____ ou <input type="checkbox"/> NL</p> <p>10.6 Já teve alguma doença sexualmente transmissível? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>10.7 Algum parceiro sexual já teve doença sexualmente transmissível? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>11 História anticoncepcional</p> <p>11.1 Já utilizou anticoncepcionais pílula ou injeção na vida? <input type="checkbox"/> Não (se não, ir para a pergunta 11.3) <input type="checkbox"/> Sim. Com que idade iniciou ____ ou <input type="checkbox"/> NL</p> <p>11.2 Ainda utiliza anticoncepcionais atualmente? <input type="checkbox"/> Não. Com que idade parou ____ ou <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> Sim.</p> <p>11.3 Já utilizou preservativos masculino (camisinha) ou feminino na vida? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>11.4 Caso sim na 10.3 frequência de uso? <input type="checkbox"/> Em todas as relações sexuais <input type="checkbox"/> às vezes</p> <p>12 Reprodução</p> <p>12.1 Número de G __ P __ A __</p> <p>12.2 Data da última menstruação _____</p> <p>12.2 Idade da 1ª gestação: ____ anos</p> <p>12.3 Idade gestacional atual: ____ pelo US _____</p> <p>13 História ginecológica</p> <p>13.1 Nº de exames de PCCU (preventivos) na vida? <input type="checkbox"/> Este é o primeiro <input type="checkbox"/> 2 a 3 vezes <input type="checkbox"/> 4 a 5 vezes <input type="checkbox"/> 6 a 10 vezes <input type="checkbox"/> Mais 10 vezes</p> <p>13.2 Ano do último PCCU(preventivo): _____</p> <p>13.3 Na vida sexualmente ativa, já apresentou problema genital como corrimento vaginal, coceira excessiva, irritação, verruga ou ferida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>13.4 Algum parceiro sexual teve doença sexualmente transmissível como secreção uretral, verruga ou ferimento genital? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>14 Dados laboratoriais</p> <p>14.1 Citologia cervical <input type="checkbox"/> Sem lesão(normal) <input type="checkbox"/> alterações inflamatórias <input type="checkbox"/> Atípicas células escamosas indeterminada(ASCUS) <input type="checkbox"/> Lesões intra-epiteliais de baixo grau (NIC I) <input type="checkbox"/> Lesões intra-epiteliais de alto grau(NIC II e III) <input type="checkbox"/> Atípicas glandulares significado Indeterminado (AGUS) <input type="checkbox"/> Carcinoma células escamosas (epidermóide) <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma</p> <p>14.2 Infecção por HPV (presente quando o DNA for detectado pela PCR): <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p>
--	--

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na resolução nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

PROJETO: "Aspectos Clínicos, epidemiológicos e moleculares do Papilomavírus genital em gestantes adolescentes de unidades de saúde públicas de Belém, Pará"

Prezada Sra.

Você está sendo convidada para participar da pesquisa sobre "Aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares do Papilomavírus em gestantes adolescentes de unidades de saúde de Belém, Pará".

Este trabalho está sendo realizado pelo médico José Carlos Wilkens Cavalcante que trabalha no pré-natal de alto risco da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. O objetivo é pesquisar a presença do vírus causador do condiloma acuminado ou também conhecido HPV no colo uterino de adolescentes grávidas.

O vírus contamina as mulheres nos primeiros anos de início das relações sexuais e só mais tarde é encontrado nos exames de preventivo (Papanicolau). Alguns tipos desses vírus podem levar ao câncer do colo do útero.

Será feita uma coleta de material para pesquisar esse vírus igual a coleta que faz para o exame preventivo, sendo que não há riscos e pode dar um leve desconforto.

Este estudo permitirá identificar a existência desse vírus e a possibilidade de risco para o câncer do colo do útero. Mostrará também quais os tipos de vírus mais frequentes em nossa região nas adolescentes grávidas.

Sua participação é de suma importância e consistirá na resposta de um formulário e coleta de material do colo do útero. Em nenhuma hipótese serão divulgados dados que permitam a sua identificação. Os dados serão analisados em conjunto, guardando assim o absoluto sigilo das informações pessoais. Queremos também deixar claro que sua participação é de seu livre arbítrio e a negação da mesma não interferirá no seu tratamento.

Não haverá qualquer tipo de pagamento para sua participação no trabalho e a qualquer momento você poderá ter acesso aos pesquisadores para os esclarecimentos que julgar necessário.

- Dr. José Carlos tel: 8884-7741

- Dr. Juarez tel: 8156-9242

Após a conclusão da coleta, os mesmos serão analisados e será elaborado um trabalho pelos autores da pesquisa, ao qual será feita a divulgação para o meio acadêmico e científico.

Dr. José Carlos Wilkens Cavalcante CRM 4159
Pesquisador responsável

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa e que me sinto perfeitamente esclarecida sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com as informações contidas no formulário.

Belém, ____/____/____

Assinatura da paciente

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
Rua Oliveira Belo, 395, Umarizal – Belém-Pará. Tel: (91) 4009 2221

ANEXO

ANEXO – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará analisou no dia 25 de agosto de 2009 o Projeto de Pesquisa intitulado **“ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DE GESTANTES ADOLESCENTES COM PALOMAVÍRUS HOMINIS GENITAL ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO DA MULHER DA FSCMPA”**, protocolo nº. **103/2009**, sob a responsabilidade da Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma, obtendo **APROVAÇÃO** com autorização para desenvolvê-lo nesta Instituição.

Belém, 25 de agosto de 2009.

Informamos ainda, que V. S. deverá apresentar relatório semestral (previsto para 30/10/09), anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto (item VII. 13.d. da Resolução nº 196/96 – CNS / MS).

Dra. Simone Regina Souza da Silva Conde
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa / FSCMPA

Recebi em 26/08/2009
Simone

CEP /Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Rua Oliveira Belo, 395 –Umarizal – Fone: (091) - 4009.2264. CEP: 66.050-380 – CNPJ: 049.293.45/0001-85 – Belém – Pa.