



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

DENISE DA SILVA PINTO

**EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO GENITAL PELO *Papilomavírus humano* (HPV) EM POPULAÇÃO URBANA E RURAL
DA AMAZÔNIA ORIENTAL BRASILEIRA**

BELÉM

2010

DENISE DA SILVA PINTO

**EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO GENITAL PELO *Papilomavírus humano* (HPV) EM POPULAÇÃO URBANA E RURAL
DA AMAZÔNIA ORIENTAL BRASILEIRA**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical – Universidade Federal do Pará como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Área de Concentração: Patologia.

ORIENTADOR: Prof^o Dr^o Juarez Antônio Simões Quaresma.

CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Hellen Thais Fuzii.

BELÉM

2010

DENISE DA SILVA PINTO

EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO GENITAL PELO *Papilomavírus humano* (HPV) EM POPULAÇÃO URBANA E RURAL DA AMAZÔNIA ORIENTAL BRASILEIRA

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical – Universidade Federal do Pará como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Área de Concentração: Patologia.

Data da Aprovação: 19 de abril de 2010.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma (Orientador)
Universidade Federal do Pará

Prof.^a Dr.^a. Fabíola Elizabeth Villanova
Universidade Federal do Pará

Prof.^a Dr.^a. Luisa Caricio Martins
Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. Patrick Abdala Fonseca Gomes
Centro Universitário do Pará - CESUPA

Prof.^a Dr.^a. Rita Catarina Medeiros de Souza
Universidade Federal do Pará

Prof.^a Dr.^a. Esther Iris F. Von Lededur (suplente)
Universidade Federal do Pará

**BELÉM
2010**

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus amados e incansáveis pais Nazaré e Domício, pelas inúmeras lições de caráter, dedicação, fé em Deus e perseverança em dias melhores. Sem vocês nada disso seria possível, nenhum dos meus êxitos e nem mesmo minha própria vida

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma

Ao meu estimado orientador, educador, grande incentivador e exemplo profissional, não só por seus conhecimentos e fraterna orientação, mas especialmente pela atenção dispensada, diálogos interessantes, disponibilidade e pela figura humana e franca que sempre demonstrou ser. Obrigada por acreditar em mim.

Profa. Dra. Hellen Thais Fuzii

À minha estimada co-orientadora, professora, amiga e apoio de todas as horas, pela sua carinhosa disponibilidade em me guiar pelas insondáveis experiências com a biologia molecular e pela paciência em ouvir meu discurso epidemiológico...Obrigada por me mostrar como fazer da ciência um ofício, com bom humor e solidariedade humana.

AGRADECIMENTOS

A Deus, sobre todas as coisas....

Àos profissionais das unidades de saúde envolvidas no estudo, por me receberem sem demora, facilitarem meu acesso a tudo e me deixarem a vontade para crescer em minha pesquisa...

À Unidade Materno Infantil do Marco em Belém, D. Sandra especialmente, por me receber sempre e com um largo sorriso e fazer minhas coletas cervicais. Equipes de Tucuruí, serei eternamente grata pela parceria de campo, trabalho puxado, mas feliz. Com vocês reforcei minha crença de que podemos fazer ciência e assistência humanizada em qualquer situação. Obrigada Dr^a Henriana pelas amostras enviadas e formidável parceria.

Às minhas amigas-irmãs Tinara Aarão (madrinha também), Marizeli Araújo e Lienne Moraes pela certeza de que sempre poderíamos contar umas com as outras, pela disponibilidade técnica e solidária de todas vocês no desenvolvimento deste estudo, pelos diálogos ecléticos e interessantes, pelo riso gostoso de criança sem culpa. Obrigada por tornar minha caminhada mais leve e descontraída.

Aos professores da pós-graduação em Doenças Tropicais do NMT/UFPA que de forma direta ou indireta ajudaram na consolidação deste trabalho e no meu crescimento acadêmico-profissional. Obrigada aos inesquecíveis mestres Max Reis, Habib Frahia e Manuel Ayres.

Àos meninos da iniciação científica: Edvaldo, Nélide e Rodrigo, que trabalharam com afinco na biologia molecular das amostras. Este trabalho cotidiano e dedicado de vocês fez toda a diferença para esta pesquisa.

Às minhas estimadas ex-alunas e colegas de profissão do CESUPA que estiveram comigo na primeira fase deste estudo: Regina, Nycoli, Larissa Verbênia, Esdra, Natiele e Patrícia, o trabalho dedicado e fiel de vocês na coleta de campo de Belém fez toda a diferença no pontapé inicial deste estudo.

Às mulheres que concordaram em participar voluntariamente deste estudo, pela cessão de seu material biológico e suas informações pessoais. Saibam que estão ajudando a realizar um sonho acadêmico, mas também, contribuindo para que outras estratégias de prevenção e manejo do câncer cervical possam ser empreendidas a partir destes resultados.

Ao meu noivo Anderson Rodrigues da Cunha, pelo seu apoio incondicional nas horas difíceis e respeito aos momentos de intensa produção científica. Nunca esquecerei das suas palavras de incentivo e otimismo até o final. Te amo!!!

*“É preciso recordar sempre que por detrás de cada tabela,
de cada relatório, ou de cada material de exame, existe
vida, existe gente, existe sofrimento à espera do nosso
esforço e de nossa solidariedade humana”*

*Carlyle Macedo
Diretor da OPAS*

RESUMO

A infecção genital pelo *Papilomavirus humano* (HPV) é a principal causa para o desenvolvimento de lesões precursoras e processos neoplásicos na cérvix uterina. O câncer cervical representa a segunda maior causa de óbito por câncer em mulheres brasileiras, constituindo-se em uma das principais causas de morbimortalidade feminina na região Norte do Brasil. Este estudo teve o intuito de investigar os aspectos epidemiológicos da infecção genital pelo *Papilomavirus humano* (HPV) em mulheres de população urbana e rural oriundas de duas regiões distintas da Amazônia Oriental Brasileira. Para tanto foi conduzido um estudo Transversal analítico com 444 mulheres de 13 a 74 anos que se submeteram ao exame preventivo do câncer do colo uterino, sendo 233 urbanas oriundas de uma unidade básica de saúde da cidade de Belém do Pará e 211 rurais provenientes das margens direita e esquerda do lago da U.H.T de Tucuruí – PA, no período de janeiro de 2008 a março de 2010. Amostras da cérvix uterina foram coletadas para a realização da colpocitologia convencional e para a detecção do DNA do HPV através da reação em cadeia da polimerase (PCR) mediada pelos oligonucleotídeos iniciadores universais *MY9/11*. Todas as mulheres responderam a um formulário clínico e epidemiológico. Para análise das associações epidemiológicas entre os fatores de risco e a infecção pelo HPV dividiu-se a amostra em três faixas etárias, sendo obtidas a Razão de Chances de Prevalência (ORp) com IC95%, com sua significância verificada por meio do teste do qui-quadrado ou exato de *Fisher*, além do emprego final do modelo de regressão logística multivariado. Entre as 444 mulheres analisadas, a prevalência geral de infecção genital pelo HPV foi de 14,6%, variando entre 15,0% para a amostra urbana e 14,2% para a rural. A faixa etária mais acometida foi a de 13 a 25 anos (17,9%), tanto na amostra urbana (19,0%) quanto rural (17,2%). O DNA do HPV foi detectado em 13,6% das mulheres com citologia normal e em 41,6% daquelas com citologia alterada, sendo este resultado mais significativo para a porção urbana do estudo com idades compreendidas entre 26 a 44 anos. Anormalidades colpocitológicas, início precoce da atividade sexual, situação conjugal, número de parceiros sexuais novos e antigos, o uso pregresso de anticoncepcionais orais e preservativos, história de DST e de sintomas genitais, além de tabagismo atual, foram fatores que se mostraram associados à infecção genital pelo HPV de maneira diferenciada nas três faixas etárias analisadas entre amostras urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira.

Palavras-chave: Epidemiologia. HPV. Urbana. Rural. Amazônia Oriental.

ABSTRACT

The main cause of the development of precursor lesions and neoplastic processes in the uterine cervix is the genital infection by human papillomavirus (HPV). Cervical cancer is the second largest cause of cancer death among Brazilian women, It is one of the major causes of morbidity and mortality of women in north of Brazil indeed. This research aimed to investigate the epidemiology of genital infection by human papillomavirus (HPV) in women from rural and urban population from two distinct regions of the Western Brazilian Amazon. A Transversal analytic study was taken with 444 females between 13 and 74 years who were volunteers in a preventive examination for cervical cancer, 233 women from an urban primary care unit in Belem Para and 211 women from the right and left side of the Tucuquí Lake in Pará. It started in January 2008 until March 2010. Uterine cervix samples were collected for a conventional Pap Smears examination and for the detection the DNA of HPV by polymerase chain reaction (PCR) using the universal primers MY9/11. A hundred percent of the volunteers answered a clinical and epidemiological questionnaire. In order to better analyze the epidemiological association between the risky factors and infection by HPV. The samples were divided in three different age groups. Being derived odds ratio of prevalence (ORP) 95% of IC, with its significance verified using the qui-square of Pearson or Fisher exact test, and the final use of multivariate logistic regression model. Among the 444 volunteers, the massive prevalence of genital HPV infection was 14.6%, ranging between 15.0% for the urban sample and 14.2% for the rural ones. The most affected age group was between 13 to 25 years (17.9%), both in the urban sample (19.0%) and rural (17.2%). HPV DNA was found in 13.6% of women with normal cytology and in 41.6% of those with abnormal cytology, this result was more significant for the urban volunteers of the study aged between 26 to 44 years old. Cytological abnormalities, early onset of sexual activity, marital status, number of sex partners recent or old, a premature use of oral contraceptives and condoms, STI's and genital symptoms, the current smoking in taken, are factors that were associated with genital infections by HPV differently in the three age groups between urban and rural samples of the western Brazilian Amazon.

Key-words: Epidemiology. HPV. Urban. Rural. Western Brazilian Amazon.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1 INTRODUÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 O <i>Papilomavirus humano</i> (HPV)	19
2.2 FATORES DE RISCO PARA A AQUISIÇÃO DO HPV E DESENVOLVIMENTO DE LESÃO CERVICAL	25
2.3 LESÕES CERVICAIS RELACIONADAS À INFECÇÃO GENITAL PELO HPV	31
2.4 DIAGNÓSTICO MOLECULAR DA INFECÇÃO GENITAL PELO HPV	36
3 OBJETIVOS	39
3.1.OBJETIVO GERAL	39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4 METODOLOGIA	40
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	40
4.2 TAMANHO AMOSTRAL E SUJEITOS	40
4.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS	43
4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	48
4.5 ANÁLISE DOS DADOS	50
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	51
5 RESULTADOS	52

6 DISCUSSÃO	74
7 CONCLUSÕES	89
REFERÊNCIAS	92
APÊNDICES	
APÊNDICE A	100
APÊNDICE B	101
ANEXOS	
ANEXO A	105

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Distribuição das mulheres do estudo de acordo com fatores de risco selecionados, para todo o grupo (N=444), e nas amostras urbana (N=233) e rural (N=211), Belém – Tucuruí – PA, 2008 a 2010.....53
- Tabela 2** - Prevalência da infecção genital por HPV (presença do DNA do HPV), segundo as diferentes faixas etárias para todo o grupo (N=444), e nas amostras urbana (N=233) e rural (N=211), Belém – Tucuruí – PA, 2008 a 2010.....55
- Tabela 3** - Comparação entre os resultados da citologia cervical e a detecção do DNA do HPV para todo o grupo (N=444) e nas amostras urbana (N=233) e rural (N=211), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.....56
- Tabela 4** – Correlação entre os resultados da citologia cervical e a presença do DNA do HPV para todo o grupo (N=431) e nas amostras urbana (N=233) e rural (N=198), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.....57
- Tabela 5** - Correlação entre os resultados da citologia cervical e a presença do DNA do HPV para todo o grupo (N=431) segundo as diferentes faixas etárias, Belém – Tucuruí – PA – 2008 - 2010.....57
- Tabela 6** - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sociodemográficos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias de todo o grupo estudado (N=444), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.....59
- Tabela 7** - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sexuais para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias de

todo o grupo estudado (N=444), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.....59

Tabela 8 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco contraceptivos e reprodutivos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias de todo o grupo estudado (N=444), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.....60

Tabela 9 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco ginecológicos e comportamentais para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias de todo o grupo estudado (N=444), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.....61

Tabela 10 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sociodemográficos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra urbana (N=233), Belém – PA - 2008-2010.....62

Tabela 11 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sexuais para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra urbana (N=233), Belém-PA - 2008-2010.....63

Tabela 12 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco contraceptivos e reprodutivos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra urbana (N=233), Belém - PA - 2008-2010.....64

Tabela 13 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco ginecológicos e comportamental para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra urbana (N=233), Belém - PA - 2008-2010.....65

Tabela 14 - Prevalência do DNA do HPV de acordo com fatores de risco sociodemográficos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra rural (N=211), Tucuruí - PA - 2008-2010.....66

Tabela 15 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sexuais para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra rural (N=211), Tucuruí - PA – 2008 - 2010.....67

Tabela 16 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco contraceptivos e reprodutivos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra rural (N=211), Tucuruí - PA - 2008-2010.....68

Tabela 17 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco ginecológicos e comportamental para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra rural (N=211), Tucuruí - PA - 2008-2010.....69

Tabela 18 - Razão de chances de prevalência para os fatores independentemente associados à aquisição e manutenção do HPV, de acordo com o resultado final do modelo de regressão logística multivariado para a faixa etária de 13 a 25 anos urbana e rural.....70

Tabela 19 - Razão de chances de prevalência para os fatores independentemente associados à aquisição e manutenção do HPV, de acordo com o resultado final do modelo de regressão logística multivariado para a faixa etária de 26 a 44 anos urbana e rural.....71

Tabela 20 - Razão de chances de prevalência para os fatores independentemente associados à aquisição e manutenção do HPV, de acordo com o resultado final do modelo de regressão logística multivariado para a faixa etária de 45 ou mais, urbana e rural.....72

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ASCUS - *Atypical squamous cells of undetermined significance* (Células escamosas atípicas de significado indeterminado)

ASGUS - *Atypical glandular cells of undetermined significance* (Células glandulares atípicas de significado indeterminado)

CA – Carcinoma (Carcinoma de Células Escamosas)

HC 2 – *Hybrid Capture* (Captura Híbrida 2)

DNA - Ácido desoxirribonucléico

DP - Desvio padrão

DST - Doença sexualmente transmissível

E - *Early region* (Região precoce do genoma viral)

HPV – Papilomavirus humano

HSIL - *High grade squamous intraepithelial lesion* (Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau)

IC 95% - Intervalo de Confiança de 95%

INCA – Instituto Nacional do Câncer

L - *Late region* (Região tardia do genoma viral)

LSIL - *Low grade squamous intraepithelial lesion* (Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau)

ORp - *Odds ratio* (Razão de chances) de prevalência

ORF – *Open Reading Frames* (região codificadora do genoma viral)

NIC - Neoplasia intra-epitelial cervical

PCCU – Prevenção do Câncer de Colo do Útero (exame de preventivo)

PCR - Reação em cadeia da polimerase

p53 Gene humano protetor à indução do câncer

pRb Proteína do retinoblastoma

1 INTRODUÇÃO

Infecções genitais por determinados tipos de *Papilomavirus humano* (HPV) estão reconhecidamente envolvidas no desenvolvimento de lesões cervicais. Apesar, de serem conhecidas desde a antiguidade, as infecções genitais pelo HPV começaram a chamar atenção a partir da década de 1980, quando as lesões virais pelo HPV foram correlacionadas ao câncer do colo uterino (TULIO et al., 2007).

As lesões cervicais se constituem em um importante problema de saúde pública em todo o mundo, uma vez que o colo do útero consiste tanto em uma sentinela para as infecções do aparelho genital superior potencialmente graves quanto em um alvo para carcinógenos virais e outros carcinógenos que podem conduzir à transformação neoplásica. O carcinoma do colo uterino é a segunda neoplasia mais comum em mulheres, correspondendo anualmente a 15% de todos os casos de tumores femininos, sendo que 80% deles ocorre em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, constituindo-se na principal causa de óbito por câncer entre as mulheres (cerca de 5% de todas as mortes). Todos os anos são estimados 500 mil casos novos no mundo, levando a óbito cerca de 230 mil mulheres, com um pico de incidência na faixa etária de 45 a 49 anos (CASTELLSAGUÉ, 2008; KUMAR et al., 2005; PARKIM, 2006).

No Brasil, estima-se que o câncer do colo uterino seja o terceiro mais comum na população feminina, sendo superado pelo câncer de pele não-melanoma e pelo câncer de mama. Representa a segunda causa de óbito por câncer entre mulheres,

com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 4,61 por 100.000 mulheres, no ano de 2002, sendo o pico de incidência por idade entre 40 e 60 anos (BRASIL, 2003). As estimativas do INCA apontam 18.430 novos casos de câncer do colo do útero no Brasil para o ano de 2010, sendo 1.820 novos casos somente na Região Norte. No Estado do Pará, localizado na região Norte do país, que representa uma das áreas mais acometidas, deverão surgir no mesmo ano 790 novos casos da doença, sendo 330 somente na capital, Belém (BRASIL, 2009a).

Diversos fatores já foram apontados na literatura como predisponentes ao desenvolvimento de lesões do colo do útero. Aspectos sociodemográficos, comportamentais, sexuais, contraceptivos, reprodutivos e/ou clínicos tornam a mulher mais susceptível a outros fatores mais diretamente envolvidos na carcinogênese cervical, tais como inflamação local e infecção por HPV. Sendo este último apontado pela literatura como condição necessária ao desenvolvimento de lesão intraepitelial de alto grau e câncer invasivo do colo do útero, pois o DNA viral do HPV está presente em mais de 90% das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais. Outro fato importante é que um número significativo de mulheres assintomáticas está infectada por HPV (entre 10%-35%) e estudos prospectivos demonstraram que entre 10% a 20% destas mulheres evoluirão para lesões intraepitelial de alto grau (BOSH et al., 2008; DE SANJOSÉ, et al., 2007; MOLANO et al., 2005; TULIO et al., 2007).

O estado do Pará apresenta uma das maiores prevalências de câncer de colo uterino no Brasil (Brasil, 2009a). Sua população apresenta peculiaridades sociais e comportamentais distintas entre agregados urbanos e rurais, e tal fato poderia

interferir diretamente em fatores que propiciam a infecção pelo HPV, bem como em fatores envolvidos na carcinogênese cervical (Brasil, 2009b). Um estudo mais aprofundado dos diferentes fatores de risco envolvidos no desenvolvimento do câncer cervical tais como fatores sociodemográficos, comportamentais e clínicos peculiares das populações urbana e rural, juntamente com a detecção molecular do vírus, poderá contribuir no fornecimento de subsídios específicos para programas regionalizados de prevenção e manejo desta morbidade.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O *Papilomavírus humano* (HPV)

O *Papilomavírus humano* (HPV) é um vírus de DNA de dupla cadeia, não capsulado, com 50 a 60 nm de diâmetro, possui um nucleocapsídeo icosaédrico com 72 capsômeros que pode causar lesões benignas e malignas no colo uterino. Faz parte da família *Papillomaviridae* (antiga *Papovaviridae*) do gênero *Papilomavírus*, sendo classificado de acordo com a espécie e subclassificado em tipos de acordo com a seqüência nucleotídica, tendo tropismo pela pele e membranas mucosas (BUCK et al., 2008; ICTV, 2009).

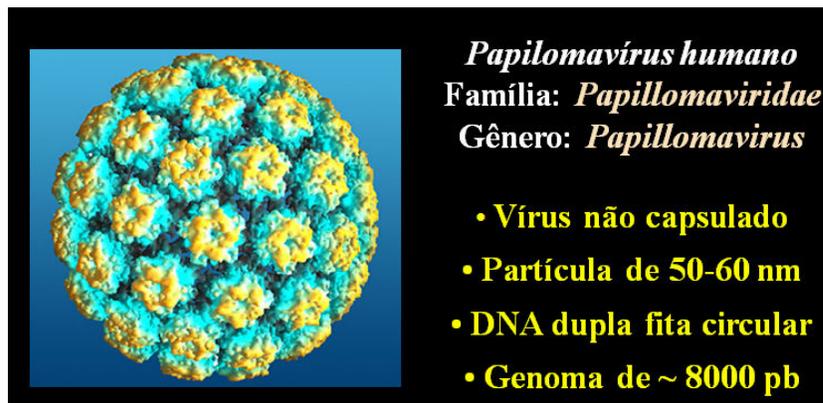


Figura 1 – *Papilomavirus humano* (HPV)

Fonte: http://www.bristol.ac.uk/biochemistry/gaston/HPV/hpv_information.htm

No que concerne à sua biologia molecular, o HPV se caracteriza por conter DNA de filamento duplo com 7.800 a 7.900 pares de bases em configuração circular. Cada genótipo é considerado único e a hibridização de fase líquida de seu DNA digerido demonstra ter um nível de homologia menor que 50% com outros genótipos

de HPV. Entretanto, as seqüências completas de DNA de apenas 6 genótipos de HPV são conhecidas (CONCHA, 2007; SHEARY; DAYAN, 2005).

O genoma do HPV é organizado em duas grandes regiões: região codificadora denominada de *ORF* (*open reading frames*) e região longa de controle (**LCR**). A *ORF* é dividida em seqüências precoce (**E - early**) e tardia (**L - late**). Os genes **L1** e **L2** codificam as proteínas do capsídeo viral e os genes **E1** a **E7** as proteínas envolvidas na replicação viral e transformação celular. Os genes **E5**, **E6** e **E7** são responsáveis pela transformação sendo que a proteína **E6** é capaz de inativar a proteína supressora de tumor p53 e a **E7** interage com a proteína do retinoblastoma (RB). Os genes **E1** e **E2** estão envolvidos na replicação viral. Duas ou mais proteínas relacionadas com a replicação episomal do DNA são codificadas por **E2** e regulam positiva ou negativamente a transcrição viral. A proteína **E4** é o produto predominante da infecção viral ativa e, por interagir com a citoqueratina, provavelmente esteja relacionada a alterações estruturais no citoplasma das células infectadas, levando à formação de coilócitos (CONCHA, 2007; NOMELINI, et al., 2007; SOUTO, et al. 2005).

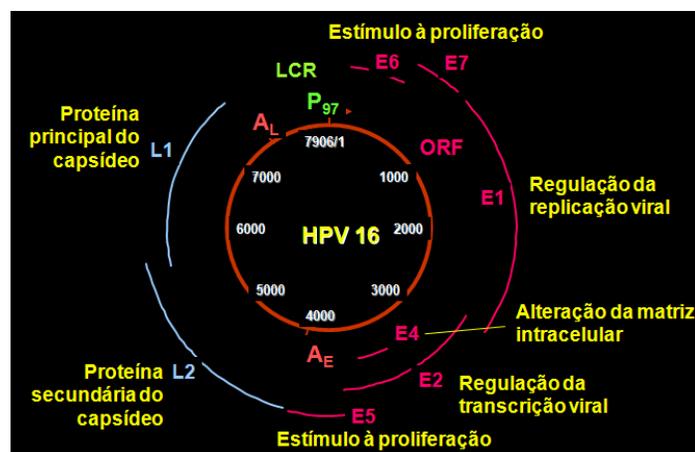


Figura 2 – Organização do genoma viral do *Papillomavirus humano* (HPV)
Fonte: www.ipoportorito.min-saude.pt/.../esquemanetHPV.bmp

A seqüência entre o fim de L1 e o começo de E6 é chamada de região longa de controle (LCR) e é conhecida também como região não codificadora (NCR). Essa região contém várias das seqüências regulatórias que controlam a transcrição e a replicação viral. Existem várias evidências que a progressão do câncer induzida pelo HPV é um processo de múltiplas etapas. As LCRs estão envolvidas diretamente no mecanismo regulatório intracelular, mecanismo este, que quando alterado, concorre para a progressão da malignidade, correlacionando-se com uma abundante expressão gênica viral (CONCHA 2007; SOUTO, et al. 2005).

Estudos demonstram que as oncoproteínas E6 e E7 dos tipos virais de alto risco inibem a ação das proteínas celulares p53 (gene supressor de tumores) e pRb (proteína do retinoblastoma), respectivamente, as quais são responsáveis pelo controle do crescimento celular, cooperando desse modo para imortalização da célula. A função da pRb é inibir, negativamente, o ciclo celular, mas sob ação da oncoproteína E7, há liberação do fator de transcrição E2F que estimula a expressão de genes envolvidos na proliferação celular. A proteína E6, ligando-se a p53 provoca sua degradação, favorecendo a oncogênese (NOMELINI, et al., 2007; SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005).

No que concerne ao seu ciclo patogênico o HPV é um organismo intracelular, com preferência pelas células da junção escamo-colunar, pela facilidade em atingir as células da camada basal (mitoticamente ativas). É introduzido no organismo, geralmente, por microtraumas durante o intercurso sexual. Nas células da camada basal, o vírus perde seu capsídeo protéico externo, se replicando somente com a

divisão celular, semelhante a um plasmídeo extracromossômico auto-replicante (KUMAR et al., 2005; ROSA et al., 2009).

A infecção viral, na maioria das pessoas expostas ao HPV, permanece sem manifestação ativa. Nas demais, há multiplicação celular (da camada basal) acelerada, fase que dura de três a seis meses. Essas células infectadas, quando chegam à camada superficial do epitélio, deixam de se multiplicar, sofrem maturação e queratinização, permitindo a replicação vegetativa do DNA viral e síntese da proteínas tardias do vírus, o que só ocorre em células mais diferenciadas. Há síntese de capsídeos protéicos e formação de vírions completos, determinando o efeito citopático clássico (coilocitose) da infecção por HPV. Quando as células infectadas morrem, durante o processo normal de diferenciação dos epitélios, há liberação de partículas virais, infectando células vizinhas e levando ao aparecimento de proliferações epiteliais (KUMAR et al., 2005; ROSA et al., 2009).

Nas lesões malignas, que não fazem parte da história natural do HPV, o DNA viral se integra aos cromossomos hospedeiros. Para integrar-se ao DNA celular, é necessário que haja uma quebra no genoma viral. Esta separação não ocorre de forma aleatória, pois a maioria ocorre nas regiões E1 e E2 do vírus. O resultado dessa quebra é uma perda de função desses dois genes, acompanhada de uma superexpressão dos genes E6 e E7, resultando em transformação da célula hospedeira (KUMAR et al., 2005; ROSA et al., 2009).

Atualmente, mais de 120 genótipos do HPV já foram identificados, com 40 tipos infectantes da região anogenital e outras mucosas do organismo. Tipos

distintos do HPV apresentam diferenças superiores a 2% na seqüência do DNA na região codificante *ORF* e superiores a 5% na região não codificante *LCR* do genoma viral. Dentre estes, um grupo é conhecido como HPV de baixo risco e outro de alto risco oncogênico (BRASIL, 2006a; SICHERO et al., 2007).

O HPV de baixo risco está associado às infecções benignas do trato genital como o condiloma acuminado ou plano e lesões intra-epiteliais – LIE - de baixo grau. Estão presentes na maioria das infecções clinicamente aparentes, verrugas genitais visíveis, e podem aparecer na vulva, no colo uterino, na vagina, no pênis, no escroto, na uretra e no ânus, sendo representado pelos tipos 6, 11, 32, 34, 40, 42, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83 e o 84. Já os de alto risco possuem uma alta correlação com as lesões intra-epiteliais (LIE) de alto grau e carcinomas do colo uterino, da vulva, do ânus e do pênis (raro), sendo representados pelos tipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 53, 56, 58, 59 e 63, 66, 68 e 82 (BRASIL, 2006a; SICHERO et al., 2007).

No colo do útero, é reconhecido que displasias cervicais associadas a certos tipos de HPVs podem evoluir a carcinomas, o curso da doença pode demorar de 10 a 20 anos. A progressão maligna, nestes casos, é restrita a determinados tipos de HPV's. Dentre os HPV's de alto risco, o tipo 16 é o mais prevalente em todo o mundo, seguido pelos tipos 18 e 31, sendo essas cepas virais responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer cervical em todo o mundo. Além disso, acredita-se que 20% a 30% de todas as infecções por HPV sejam múltiplas (SHEARY; DAYAN, 2005, TULIO et al., 2007, ZAMORA et al., 2009).

Os vários estudos epidemiológicos realizados no mundo revelam essencialmente as mesmas prevalências de infecção pelo HPV e os tipos encontrados não diferem grandemente de uma região geográfica a outra. Entretanto a maioria dos casos de câncer cervical é causada pelos tipos 16 e 18, sendo o HPV 16 predominante no carcinoma de células escamosas e o HPV 18 nos adenocarcinomas (AEDO et al., 2007; GIULIANO et al., 2008; SICHERO et al., 2007).

Além disso, freqüências relativamente altas de mulheres assintomáticas estão infectadas pelo HPV. Em recente metanálise que envolveu 78 estudos realizados nas Américas, África, Europa e Ásia envolvendo testes moleculares para o diagnóstico do HPV foi demonstrado que entre 157.879 mulheres com citologia normal foi detectada uma prevalência global de HPV de 10,4%, sendo que na África (22,1%) a prevalência foi quase três vezes maior que na Ásia (8,0%), com freqüências intermediárias na Europa (8,1%) e na América do Sul (12,3%), com maior prevalência entre adolescentes e mulheres jovens (DE SANJOSÉ, et al., 2007)

Em um estudo multicêntrico envolvendo cinco cidades brasileiras realizado por Souza (2004) utilizando diagnóstico molecular por PCR, observou entre as 1.318 mulheres jovens de 15 a 25 anos sexualmente ativas uma prevalência geral do DNA do HPV de 38,5%, sendo 27,9% de HPV de alto risco e 12,9% de baixo risco. A freqüência destas infecções foi bastante similar entre as mulheres recrutadas em cada uma das cinco cidades.

Estima-se que 75% da população feminina seja exposta, pelo menos uma vez durante a vida, à infecção pelo HPV, e que 10% a 35% destas sejam assintomáticas. Entretanto, a maioria destas infecções é transitória, desaparecendo sem causar lesões cervicais através da ativação do sistema imunológico em mais de 80% dos indivíduos infectados. Em um estudo prospectivo realizado com 357 brasileiras de 18 a 60 anos atendidas em um centro de referência materno infantil da cidade de São Paulo, a prevalência inicial de HPV foi de 25,1%, com o tempo médio de duração de infecção variando entre 7,8 a 8,3 meses para tipos de alto risco oncogênico e de 4,8 a 5,6 meses para tipos de baixo risco (FRANCO et al., 1999).

Em uma recente pesquisa realizada por Noronha (2007) na cidade de Belém do Pará com 1.009 mulheres de 30 a 45 anos, submetidas ao rastreamento para câncer cervical em uma unidade pública de saúde e à pesquisa molecular do HPV por PCR, foi verificada uma prevalência de 12,4% de HPV, sendo 8,7% em mulheres com citologia normal e 43,4% em mulheres com anormalidades citológicas. Neste estudo também foi constatada uma chance 94 vezes maior de se diagnosticar HSIL, carcinoma invasor ou adenocarcinoma em mulheres infectadas pelo HPV, principalmente se este for de alto risco oncogênico (OR = 183, IC95%: 23,27-1451,30).

2.2 FATORES DE RISCO PARA A AQUISIÇÃO DO HPV E DESENVOLVIMENTO DE LESÃO CERVICAL

O carcinoma cervical desenvolve-se a partir de lesões precursoras, as quais têm potencialidade para a progressão se não forem diagnosticadas e tratadas precocemente. Evidências epidemiológicas e moleculares apontam que a infecção genital pelo Papilomavírus humano (HPV) desempenha importante papel na carcinogênese cervical. Entretanto, embora necessária, a infecção genital pelo HPV não é suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical, exigindo a coexistência de outros fatores que possibilitem a transição da infecção genital ao câncer (HERRERO et al., 2005; HO et al., 1995)

Diversos fatores envolvidos na aquisição do HPV e oncogênese cervical já foram identificados em estudos epidemiológicos e moleculares, sendo os principais: início das relações sexuais em idade muito precoce; diversidade de parceiros sexuais; parceiros sexuais com história de muitas parcerias sexuais; número de gestações; presença e persistência de infecção de um ou mais tipos de HPV de alto risco, principalmente em alta carga viral; exposição prolongada aos anticoncepcionais orais; tabagismo; fatores imunológicos próprios do hospedeiro (polimorfismo de HLA); imunossupressão e co-infecções genitais com outros microorganismos (KHAN et al., 2005; TROTTIER; FRANCO, 2006).

A progressão tumoral, desde a infecção pelo HPV em células normais, também parece estar sujeita a fatores ambientais, como carcinógenos químicos presentes no tabaco, ou restritos ao hospedeiro, tais como hormônios, resposta imunológica, herança genética, hábitos sexuais da pessoa e/ou da parceria, entre outros. Portanto, papilomavírus de determinados tipos, deficiência imunológica e

outros co-fatores, provavelmente, participam de forma combinada no processo de múltiplas etapas que é a oncogênese cervical (BITENCOURT, 2004).

Acredita-se que fatores ambientais como o cigarro e fatores restritos ao hospedeiro, como imunidade e hereditariedade, hábitos sexuais, iniciação sexual precoce e infecções pelo vírus HPV contribuam para o desenvolvimento do câncer, bem como notadamente fatores sociais, educacionais e político-econômicos ajudem a notificar altos índices de morte por câncer de colo no Brasil (BITENCOURT, 2004).

A infecção pelo HPV atinge cerca de 15 a 40% da população em geral, representando a doença sexualmente transmissível isolada mais freqüente no mundo. A transmissão do HPV ocorre através do contato com parceiro infectado, sendo a variabilidade de parceiros sexuais um fator de risco para a aquisição da infecção (DE SANJOSÉ, et al., 2007; TROTTIER et al., 2006).

É infecção de transmissão freqüentemente sexual e extremamente comum. Com base em evidências têm-se sugerido que mais de 50% dos adultos sexualmente ativos tenham sido infectados por um ou mais tipos de HPV, sendo que cerca de 50% dessas infecções são transitórias. Estimam-se em 30 a 50% os casos de lesões clinicamente detectáveis que regridem espontaneamente (BITENCOURT, 2004).

A regressão espontânea da infecção pelo HPV envolve principalmente imunidade mediada por células, muito embora haja participação da imunidade humoral, com produção de imunoglobulinas (Ig), já tendo sido detectadas IgG e IgA

no muco cervical de mulheres com lesão intra epitelial (SIL). Em condilomas com regressão espontânea, observa-se infiltrado inflamatório composto por macrófagos e células TCD4+. Resposta linfoproliferativa de células TCD4+ específicas para o antígeno E2 mostrou-se associada à eliminação do HPV, e células TCD8+ específicas para os antígenos E6 e E7 são encontradas em mulheres com grandes lesões ou com tumor cervical (CAMPANER, et al., 2007; GONÇALVES, DONADI, 2004).

Vários autores sustentam a associação entre diminuição no número de células de *Langerhans* e lesões induzidas pelo HPV, em cérvix uterina. Em verrugas genitais se têm observado uma diminuição no número de células de *Langerhans* e, conseqüentemente, diminuição da capacidade de apresentação antigênica. Também se tem detectado importante diminuição na atividade de células *natural killer* (NK), com função de imunidade inespecífica, em lesões pré-malignas e malignas (CAMPANER, et al., 2007; GONÇALVES, DONADI, 2004).

Apesar de ainda não se conhecer bem os mecanismos envolvidos na regressão, persistência e progressão da infecção viral até a ocorrência de lesão cervical, sabe-se que existem outros fatores ligados ao tipo viral, ao ambiente e ao hospedeiro que parecem estar envolvidos na oncogênese cervical (MOLANO et al., 2005).

Um estudo de *coorte* realizado em Bogotá na Colômbia com 1845 mulheres com citologia normal na linha de base mostrou uma prevalência inicial de HPV de 14,9%, sendo a maioria de alto risco oncogênico (9,0%). A persistência da infecção

por qualquer tipo se mostrou presente em 23% das mulheres ainda no primeiro ano do seguimento e em 7% após os cinco anos de seguimento do estudo, com uma taxa de eliminação mais lenta para o HPV 16, principalmente naquelas mulheres que utilizavam anticoncepcionais orais e que tinham engravidado ao menos uma vez (MOLANO et al., 2005).

A primeira infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) geralmente ocorre no início da atividade sexual, e considerando que a iniciação sexual tem acontecido cada vez mais cedo, este fator pode expor esta mulher a um maior número de parceiros ao longo da vida e/ou aumentar a probabilidade de relacionamento com parceiros novos mais freqüentemente. A partir deste momento cria-se uma janela de aproximadamente dez anos entre o contato inicial com o vírus e o primeiro exame de citologia cervical (DE SANJOSÉ et al., 2007; TROTTIER, FRANCO, 2006).

Diversos estudos norte americano e europeu demonstram uma queda na prevalência da infecção pelo HPV com o avançar da idade, sendo cerca de dez vezes maior a ocorrência em mulheres até 25 anos quando comparadas com aquelas de 45 anos ou mais. Tal fenômeno poderia estar associado à aquisição do vírus nos primeiros anos após o início da atividade sexual, com posterior resolução espontânea da infecção na maioria dos casos (FRANCESCHI et al., 2006; TROTTIER; FRANCO, 2006).

Poucos casos de infecção em mulheres de meia idade são relatados na literatura, entretanto, alguns estudos de coorte demonstram um segundo pico de infecção pelo HPV em mulheres com 50 anos ou mais relacionados possivelmente a

uma reativação de infecção latente, ou aquisição de nova infecção com o contato com novos parceiros sexuais, ou ainda ao efeito de *coorte* de nascimento (CASTLE et al., 2005; FRANCESCHI et al., 2006; TROTTIER; FRANCO, 2006).

A relação entre o uso de contraceptivos orais e a ocorrência de lesões neoplásicas é controversa, porém algumas evidências apontam que em mulheres portadoras de HPV o uso prolongado de contraceptivos orais pode se associar ao câncer, uma vez que este uso poderia influenciar na progressão da infecção ao facilitar a integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira e estimular transcrição dos genes E6 e E7 envolvidos na carcinogênese, principalmente nos casos de infecção por HPV de alto risco (TROTTIER; FRANCO, 2006).

A paridade também é considerada um importante fator envolvido na carcinogênese cervical. Diversos estudos já demonstraram que, independentemente do comportamento sexual de mulheres com maior número de filhos, o maior risco de lesões neoplásicas em mulheres com história de múltiplas gestações poderia estar relacionado com a manutenção prolongada da zona de transformação na ectocérvice ou a alterações hormonais como níveis aumentados de estrógeno e progesterona, levando à persistência da infecção pelo HPV. Além disso, o estado nutricional, traumatismos e mecanismos imunológicos seriam aspectos plausíveis para explicar a associação entre paridade e lesões cervicais induzidas pelo HPV (CASTELLSAGUÉ et al., 2009; SILVEIRA et al., 2008).

No que concerne à associação entre tabagismo e HPV na carcinogênese cervical, encontram-se poucas e obscuras evidências biológicas para elucidar este

fator, porém sabe-se que os carcinógenos presentes no tabaco podem ser encontrados no muco cervical e estes poderiam danificar diretamente o DNA da célula ao favorecer a expressão exagerada dos oncogenes virais **E6** e **E7** interferindo no controle do ciclo celular exercido pelas proteínas p53 e Rb. Além disso, pode ocorrer comprometimento da resposta imunológica local, facilitando a persistência da infecção (ROSA et al., 2009).

2.3 LESÕES CERVICAIS RELACIONADAS À INFECÇÃO GENITAL PELO HPV

A história natural da infecção pelo HPV pode seguir três possíveis rotas: completa eliminação viral após fase aguda, infecção latente e infecção ativa e progressiva. A maioria das mulheres se infecta nos primeiros anos do início da atividade sexual, por volta dos 15 a 25 anos, sendo comum a infecção repetida e por múltiplos tipos oncogênicos, porém a maioria destas infecções são transitórias e clinicamente não significantes. Estima-se que apenas 1% a 2% das infecções persistentes por tipos de alto risco evoluem para o carcinoma invasor (CAMPANER et al., 2007; TROTTIER; FRANCO, 2006).

A fisiopatologia do carcinoma do colo uterino pode ser dividida em três etapas: a primeira quando está presente a infecção por HPV, sem outras manifestações detectáveis; a segunda quando já estão presentes alterações morfológicas das células do epitélio do colo uterino, que caracterizam as lesões intra-epiteliais; e a terceira com a presença de lesão atravessando a membrana

basal do epitélio caracterizando o carcinoma invasor, fase esta irreversível (RAMA et al., 2006).

Aproximadamente 90% das patologias associadas ao HPV no colo do útero localizam-se na transição escamo-colunar do epitélio ou zona de transformação, onde as células proliferativas estão mais expostas. Na camada proliferativa, o vírus pode se replicar e expressar suas proteínas precoces; no entanto, a replicação vegetativa do DNA viral, a síntese das proteínas de capsídeo e a montagem das partículas virais só tem lugar nas células mais diferenciadas. Este deve ser o motivo pelo qual é impossível propagar os HPV's em cultura de células (KUMAR et al., 2005).

Caso não regrida espontaneamente, a infecção da mucosa genital pelo HPV leva freqüentemente ao aparecimento de uma alteração morfológica conhecida desde os anos 50 por atipia coilocitótica. O coilócito é caracterizado por um amplo halo perinuclear, com as bordas bem delimitadas e, normalmente, bi-nucleação; além disso, os núcleos são hipercromáticos e apresentam contornos irregulares. Estas células começam a aparecer primeiramente nas camadas intermediárias da epiderme, estendendo-se até as camadas superficiais, onde geralmente aparecem de forma mais exuberante. Pode-se demonstrar a presença de partículas virais e dos antígenos de capsídeo em alguns, mas não em todos os coilócitos. Assim, a presença de coilócitos não deve ser tomada de forma isolada como indicativo de infecção por HPV (KUMAR et al., 2005).

Com a progressão do quadro clínico pode ocorrer o aparecimento de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), cuja progressão subsequente resultaria na lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL), e, eventualmente, o câncer cervical invasor. Porém, algumas evidências já demonstraram que pode ocorrer progressão direta da infecção por HPV para HSIL. A evolução desta história clínica é reversível, sendo possível a regressão espontânea das lesões (CASTELLSAGUÉ, 2008).

Nas lesões benignas e pré-neoplásicas o DNA do HPV encontra-se sobre a forma episomal, enquanto que nas neoplásicas o DNA viral está freqüentemente integrado ao cromossomo da célula hospedeira. A NIC I resultaria de uma infecção viral ativa, sendo esta altamente controlada ocorrendo em células que perderam sua capacidade proliferativa e iniciaram a maturação escamosa. Neste tipo de infecção, a medida que ocorre a diferenciação celular, observa-se a síntese do DNA viral com a formação de partículas virais na camada basal do epitélio. Na NIC I, o aumento nuclear e a hipercromasia resultam da ativação da síntese do DNA da célula hospedeira mediada pelos genes **E6** e **E7** (BURD, 2003).

Já na NIC II e III observa-se proliferação das células tipo basais devido à expressão anômala e aumentada dos oncogenes **E6** e **E7** em células que ainda se dividem. Esta expressão provavelmente está relacionada à perda dos mecanismos de regulação mediados por **E2**, como resultado de mutações neste gene ou devido à integração viral. Estas alterações ocorrem com maior freqüência entre os tipos de alto risco do HPV e as células em proliferação tem maior probabilidade de adquirir

alterações genéticas, seleção clonal e outras que resultariam no câncer invasor (BURD, 2003).

As lesões cervicais podem ser classificadas de acordo com o grau de discariose; segundo Richart (1968), são sugeridos alguns graus de evolução para tais lesões: Atipias, Neoplasia Intra-epitelial cervical de grau I (NIC I), Neoplasia Intra-epitelial cervical de grau II (NIC II), Neoplasia Intra-epitelial cervical de grau III (NIC III), Carcinoma *in situ* e Carcinoma Invasivo (BRASIL, 2006a).

Estima-se um intervalo em torno de 15 anos entre a primeira infecção pelo HPV e o surgimento do câncer do colo do útero, sendo a infecção persistente por um tipo de HPV de alto risco considerada um fator necessário para a manutenção e progressão da lesão intra-epitelial cervical. Alguns estudos demonstram que a infecção por HPVs de alto risco tende a ser de maior duração do que as causadas por HPVs de baixo risco, que raramente persistem (TROTIER; FRANCO, 2006).

As infecções múltiplas por HPV têm sido mencionadas como um fator comum em mulheres jovens e se explica por uma falha imunológica permitindo a persistência da infecção, que aumentaria ainda mais a susceptibilidade a outras infecções. Porém, tem sido demonstrado que a ocorrência de infecção múltipla não aumentaria significativamente o risco de desenvolver lesão de alto grau quando comparado com infecções por apenas um tipo viral (SOTLAR et al., 2004).

Algumas evidências demonstram que a infecção pelo HPV pode regredir espontaneamente, em média, até dois anos depois do contato inicial com o vírus.

Contudo casos persistentes podem evoluir para uma lesão precursora de câncer cervical. A *American Social Health Association* estima que três em cada quatro mulheres norte americanas com idades entre 15 e 49 anos de idade já foram infectadas pelo HPV em algum estágio de suas vidas (ALFORD, 2003; CASTELLSAGUÉ, 2008).

O HPV se constitui no principal fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) e câncer de colo uterino. Alguns estudos prospectivos sugerem que cerca de 10% a 20% das mulheres infectadas por HPV eventualmente evoluirão para lesões intra-epitelial de alto grau, tendo tal fato correlação direta com a carga viral apresentada pela mulher (BOSH et al., 2008; MOLANO et al., 2005, TULIO et al., 2007)

Por outro lado, no Sistema de Bethesda (2001) as lesões cervicais escamosas são divididas em Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASCUS), Lesão Escamosa Intra-epitelial de Baixo Grau (LSIL), Lesão Escamosa Intra-epitelial de Alto Grau (HSIL) e Carcinoma de Células Escamosas. As lesões glandulares são classificadas em Atipias de Células Glandulares de Significado Indeterminado (ASGUS), Adenocarcinoma *in situ*, e Adenocarcinoma. Nas duas classificações a infecção por HPV por mais que seja confirmada como de baixo grau ou grau I é considerada uma displasia, portanto um processo pré-neoplásico devendo ser tratada de maneira adequada. A maioria dessas lesões escamosas ou glandulares pode evoluir com invasão dos tecidos adjacentes e metastatizar (BRASIL, 2006a; SOLOMON et al., 2002).

No Brasil o teste de rastreamento citológico recomendado pelo Ministério da Saúde, prioritariamente para mulheres de 25 a 59 anos, é o exame de Papanicolaou. Este consiste em uma coleta de material citológico do colo do útero, sendo coletada uma amostra da parte externa (ectocérvice) e outra da parte interna (endocérvice), posteriormente fixadas em lâmina de vidro. Para a coleta do material, é introduzido um espécuro vaginal e procede-se à descamação ou esfoliação da superfície externa e interna do colo através de uma espátula de madeira e de uma escovinha endocervical (BRASIL, 2006a).

Apesar do impacto do exame citológico em programas de rastreamento do câncer cervical, esse método possui muitas limitações: altas taxas de falso-negativos, a natureza subjetiva do teste, a necessidade de ser repetida em intervalos freqüentes, a larga variação de sensibilidade e especificidade entre os laboratórios (DENNY; WRIGHT, 2005).

Além disso, nas últimas décadas vários estudos têm apontado para índices não ideais de sensibilidade do método convencional, com dúvidas para a utilização do teste como a única ferramenta no acompanhamento de mulheres com lesões do tipo atípicas escamosas (ASCUS) ou glandulares (ASGUS) e lesões de baixo grau (LSIL) (NOMELINI et al., 2007; TULLIO et al., 2007).

2.4 DIAGNÓSTICO MOLECULAR DA INFECÇÃO GENITAL PELO HPV

Diante das limitações da citologia convencional, novos métodos de rastreamento como citologia em meio líquido, inspeção visual do colo do útero com ácido acético (IVA) ou com lugol (VILI) e a detecção do DNA do HPV são apontados como eficazes no aumento da sensibilidade dos testes diagnósticos para o HPV (CASTELLSAGUÉ, 2008; SANKARANARAYANAN et al., 2009).

Entretanto, dentre todos os testes diagnósticos os de maior sensibilidade são os testes moleculares de detecção do DNA do HPV, que incluem três metodologias distintas: os métodos de detecção direta do DNA (*Southern blot*, Hibridização *in situ* e *Dot Blot*), os métodos baseados na amplificação do sinal (Captura Híbrida), e os métodos de amplificação do alvo (Reação em Cadeia da Polimerase - PCR) (NOMELINI et al., 2007)

Diversas evidências têm apontado como método mais eficaz na detecção da presença do DNA viral a reação em cadeia da polimerase (PCR). Na PCR são utilizados normalmente iniciadores gerais (consensuais) tipo *GP5+/6+*, *MY09/11*, *PGMY* e *SPF₁₀*, onde são amplificados vários tipos de HPV em uma única reação. Estes iniciadores são direcionados basicamente para as regiões L1 e E1 do genoma viral, uma vez que parecem ser as regiões mais conservadas (MEIJER et al., 2009).

Após a amplificação do DNA do HPV pela PCR, a genotipagem pode ser executada pelo seqüenciamento direto do produto da PCR ou através da digestão do DNA viral amplificado com enzimas de restrição (*restriction fragment length polymorphism* - *RFLP*), além disso, a detecção e tipologia do DNA viral poder ser

executada pelos métodos de Captura Híbrida e de PCR em tempo real (*real time*) (BETTINI et al., 2008, IFTNER et al., 2009).

Diversos estudos têm avaliado a eficácia do emprego dos testes para o DNA do HPV no rastreamento primário do câncer cervical, na triagem de mulheres com alterações citológicas indeterminadas (ASCUS/ASGUS) e de baixo grau (LSIL), bem como no acompanhamento de mulheres que receberam tratamento para lesão de alto grau (HSIL) (SILVERLOO et al., 2009).

Um estudo multicêntrico, o *HART (HPV testing in addition to routine testing study)*, relatou os resultados do reflexo dos testes para o DNA do HPV em mulheres com idade de 30 a 60 anos. Este indicou uma alta sensibilidade do teste comparado com a repetição da citologia para diagnóstico de NIC subjacente (CUZICK et al., 2003).

Em um estudo realizado com 458 amostras citológicas de mulheres atendidas em duas clínicas do sudeste da Espanha, foi verificado por PCR que a prevalência do DNA do HPV aumentou proporcionalmente ao grau de severidade da lesão cervical diagnosticada: 49,7% em normais e benignas, 53,6% em ASCUS, 82,7% em LSIL e 87,2% em HSIL. O DNA do HPV 16 foi o genótipo mais encontrado, mostrando-se significativamente associado com o aumento da severidade das lesões (ZAMORA et al., 2009).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

Investigar os aspectos epidemiológicos da infecção genital pelo *Papilomavírus humano* (HPV) em mulheres de população urbana e rural oriundas de duas regiões distintas da Amazônia Oriental Brasileira.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar para todo o grupo estudado e separadamente na população urbana e rural a prevalência da infecção genital por HPV por meio da técnica de PCR;
- Correlacionar a frequência de detecção do DNA do HPV com os resultados da citologia cervical para todo o grupo estudado e separadamente na população urbana e rural;
- Investigar para todo o grupo estudado e separadamente na população urbana e rural as possíveis associações existentes entre a infecção genital pelo HPV e fatores sociodemográficos, comportamentais, sexuais, reprodutivos e ginecológicos selecionados;
- Traçar um perfil epidemiológico de todo o grupo estudado e separadamente das mulheres oriundas da população urbana e rural.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional descritivo e analítico do tipo Transversal, realizado em duas regiões distintas da Amazônia Oriental Brasileira, no período de janeiro 2008 a março de 2010.

4.2 TAMANHO AMOSTRAL E SUJEITOS

As participantes que compuseram as amostra urbana e rural do estudo foram selecionadas por conveniência entre as mulheres que compareceram para rastreamento de rotina do câncer cervical (PCCU) em serviços de atenção básica de saúde de uma das regiões envolvidas no estudo. A descrição do cálculo do tamanho amostral, bem como das unidades envolvidas, sua localização, períodos de coleta e números alcançados foram os seguintes.

4.2.1 Amostra urbana:

A amostra urbana foi composta por mulheres atendidas na Unidade Materno-Infantil “Dr. Theodorico Macedo” do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da

Universidade do Estado do Pará, localizada no município de Belém, capital do estado do Pará. Esta unidade é uma das referências para prevenção de câncer uterino, atendendo à demanda dos diversos bairros de Belém e região metropolitana.

O tamanho desta amostra foi calculado considerando um grau de confiança de 95% e uma taxa de erro absoluto de 5% para uma população infinita. No cálculo foi utilizada uma prevalência geral estimada da infecção genital por qualquer tipo de HPV de 25% em mulheres brasileiras de 18 a 60 anos residentes em meio urbano, de acordo com os estudos de Franco et al. (1999). Desta forma, para esta população, estimou-se o recrutamento inicial de 289 mulheres, sendo que permaneceram no estudo 233 amostras com material cervical viável para os testes moleculares de pesquisa do HPV, coletadas no período de janeiro a junho de 2008.

4.2.2 Amostra rural

A amostra rural foi composta por mulheres residentes no município de Tucuruí situado a 426 km a sudeste de Belém, capital do estado do Pará. Foram incluídas no estudo mulheres cadastradas no Programa Saúde da Família nas microáreas da região do lago da Usina Hidrelétrica de Tucuruí – Pará (UHT), sendo esta população composta por mulheres residentes nas ilhas e margens esquerda e direita do lago da UHT, proveniente das reservas de desenvolvimento sustentável de Alcobaça e Pucuruí-Ararão. De acordo com os dados obtidos no Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB), a população feminina de 15 a 79 anos cadastrada nesta

área de abrangência no início do estudo era de aproximadamente 1.119 mulheres (BRASIL-SIAB, 2009).

O tamanho da amostra para esta população foi calculado considerando um grau de confiança de 95% e uma taxa de erro absoluto de 5% para uma **população finita** de **1.119** habitantes do sexo feminino. No cálculo foi utilizada uma prevalência geral estimada da infecção genital por qualquer tipo de HPV de 26,6% em mulheres brasileiras de 15 a 63 anos residentes em zona rural, de acordo com os estudos de Soares et al. (2003). Desta forma, para esta população, foi estimado um recrutamento inicial de **235** mulheres, permanecendo **211** amostras com material cervical viável para os testes moleculares de pesquisa do HPV, coletadas no período de março de 2009 a março de 2010.

Para a seleção das participantes foram utilizados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

4.2.1 Critérios de inclusão:

- Mulheres com idade entre 13 e 75 anos;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pela participante quando maior de 18 anos;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pela participante e seu responsável legal quando menor de 18 anos;
- Concordância em responder ao formulário do estudo;
- Ter as funções cognitivas preservadas no momento da coleta de dados;

- Útero e/ou colo presente;
- Ter vida sexual iniciada.

4.2.2 Critério de exclusão:

- Mulheres com idade inferior a 13 e superior a 75 anos;
- Mulheres ou responsáveis legais que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e/ou se recusaram a responder o formulário do estudo;
- Deficiência mental ou déficit cognitivo;
- Gravidez referida ou amamentação;
- História de qualquer distúrbio neurológico ou convulsões.

4.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS:

O instrumento utilizado consistiu em um formulário clínico e epidemiológico (APÊNDICE A), dividido em sete partes: Informações Sociodemográficas, Informações Comportamentais, História Sexual, História Anticoncepcional, História Reprodutiva, História Ginecológica, Dados Laboratoriais (resultados dos exames). Estes foram aplicados por um entrevistador antes da realização da consulta ginecológica.

As participantes compareceram uma única vez a um dos locais envolvidos na pesquisa, onde foram realizados os seguintes procedimentos:

1. Esclarecimento do estudo por meio de palestra prévia e obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
2. Revisão dos critérios de inclusão e exclusão;
3. Coleta dos dados Sociodemográficos, Comportamentais, Sexuais, Anticoncepcionais, Reprodutivos e Ginecológicos, por um entrevistador reservadamente;
4. Exame pélvico, realizado pelo enfermeiro ou técnico do setor, com coleta de amostra para citologia cervical, e para a pesquisa do DNA do HPV;
5. Identificação do tubo de ensaio por meio de uma fita adesiva de papel que continham a data da coleta, o nome completo da mulher e seu número de registro;
6. Encaminhamento para o laboratório do serviço de saúde local das lâminas de PCCU para a realização da coloração de Papanicolaou e diagnóstico citológico;
7. Encaminhamento das amostras biológicas cervicais congeladas em meio líquido para o laboratório de Imunopatologia do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Universidade Federal do Pará para a detecção do DNA do HPV.

A coleta de dados do estudo foi adiada em mulheres em período menstrual ou utilizando medicamentos intravaginais no dia de comparecimento ao exame de PCCU, além daquelas que mantiverem relações sexuais durante 48 horas antes da pesquisa. A estas participantes foi solicitado que retornassem uma segunda vez, sendo que a coleta da amostra cervical realizou-se um dia após o término do fluxo

menstrual, ou três dias após o término do uso da medicação intravaginal ou 72 horas depois do último contato sexual.

4.3.1 Citologia cervical

Os procedimentos da colpocitologia foram realizados com a mulher em posição ginecológica, onde se introduziu em sua vagina o espéculo de Collins para a visualização do colo do útero e do conteúdo vaginal, sendo que neste momento foram coletadas as amostras cervicais para a colpocitologia e biologia molecular. Ao final dos procedimentos, foi realizada a homeostasia local por compressão (BRASIL, 2006a).

As amostras cervicais foram obtidas com espátula de madeira tipo Ayre (raspado ectocervical) e escova endocervical (raspado endocervical) descartáveis, para recuperação das células cervicais esfoliadas. Esta coleta consistiu em realizar duplo esfregaço em lâmina única sendo este imediatamente fixado por imersão em álcool a 96%. Uma porção destas amostras foi destinada ao exame citológico convencional, a ser realizado pelo próprio serviço no qual se empreendeu a coleta de dados, e a outra porção seguiu resfriada em meio líquido para os exames de biologia molecular a serem realizados no laboratório de Imunopatologia do NMT/UFPA.

A avaliação dos espécimes citológicos de material colhido do colo uterino realizou-se por meio da coloração pelo método de Papanicolaou, útil nos diagnósticos citopatológicos de doenças inflamatórias e neoplásicas benignas e

malignas. As amostras em lâminas foram fixadas em álcool e posteriormente submetidas à coloração de Papanicolaou como recomendado pelo Ministério da Saúde. A análise dos espécimes foi realizada em microscopia de luz e classificados de acordo com o Sistema de Bethesda (2001) adotado pela Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais (BRASIL, 2006a; SOLOMON et al., 2002).

4.3.2. Métodos moleculares de pesquisa do HPV

Para a obtenção de DNA das células cervicais, após a realização do esfregaço celular em lâmina, a escova cervical estéril (*citobrush*) contendo o material coletado foi mergulhada em um tubo de 15 mL com PBS (solução salina tamponada com fosfato), no qual foi lavada em PBS para que as células ficassem em suspensão. Em seguida, o tubo foi centrifugado a 2000 rpm para a precipitação das células cervicais, sendo então lavadas 3 vezes em PBS. Na última lavagem deixou-se 200 µL de PBS sobre o pellet de células e, em seguida, a amostra foi congelada em freezer -20°C. A extração do DNA foi realizada utilizando o kit GFX (GE Health Care).

Em seguida, para a pesquisa do DNA do HPV, foi empregado o método de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), sendo utilizado para controle da extração um par de oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) *R* (*reverse*) e *F* (*forward*) que amplificaram o gene da globina, com a presença da globina atestando a qualidade da amostra cervical coletada, ou seja, existia DNA adequado para a PCR.

Ao longo do procedimento de PCR, para cada 1 µL de amostra testada, a cada reação foi utilizado 100ng de DNA em 20µL de tampão 10x *buffer* composto por 20 mM de Tris-HCL (pH 8,4 ou 8,6), 0,25 - 1,5mM de MgCl₂, 50 mM de KCl; além disso foram acrescentados à reação 0,02mM de DNTp, 200 nM de *primers* universais *MY9* e *MY11* para detecção geral de HPV e 0,25 unidades de Taq DNA polimerase. Os *primers* universais *MY9* e *MY11* são capazes de detectar os diferentes tipos de HPV devido ao seu anelamento em uma área bem delimitada e conservada do genoma viral (L1). A seguir, no aparelho termociclador, estas reações consistiram em um ciclo de desnaturação inicial de 94°C por 5 minutos e de 35 ciclos de amplificação de PCR. Cada ciclo consistiu em 94°C por 30 segundos, 52°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos. A extensão final do DNA amplificado ocorreu à 72°C por 5 minutos. Em seguida as amostras foram submetidas à eletroforese em gel de agarose a 1% em TBE 1x. As amostras foram consideradas positivas quando o produto da PCR em gel de agarose apresentou uma banda de **440** pares de base à visualização fotográfica no Genlianse da *PerkinElmer*® através do *software GeneSnap*. Tais procedimentos foram realizados de acordo com o protocolo descrito por Bernard et al. (1994).

Quadro 1 – Descrição dos oligonucleotídeos iniciadores universais (*primers*) utilizados no estudo para a detecção de HPV de qualquer tipo, Belém – Tucuruí – PA, 2008 – 2010.

TIPOS	OLIGONUCLEOTÍDEOS INICIADORES UNIVERSAIS
MY 09	5'-CGT CCA AAA GGA AAC TGA GC-3'
MY 11	5'-GCA CAG GGA CAT AAC AAT GG-3'

Fonte: Bernard et al., 1994.

4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO:

As variáveis do estudo foram divididas em oito categorias:

4.4.1 Informações Sociodemográficas:

- Idade em anos
- Escolaridade
- Situação Conjugal

4.4.2 Informações Comportamentais:

- Tabagismo: atual e passado (tempo de uso)
- Etilismo: atual e passado (tempo de uso)

4.4.3 História Sexual:

- Atividade Sexual
- Idade de início da atividade sexual
- Número de parceiros sexuais durante a vida
- Número de parceiros sexuais no último ano
- Número de parceiros sexuais novos no último ano

4.4.4 História Anticoncepcional:

- Uso de anticoncepcional oral (tempo de uso)
- Uso de preservativos masculino/feminino

4.4.5 História Reprodutiva:

- Número de gestações
- Número de partos
- Número de abortos
- Idade da primeira gestação

4.4.6 Antecedentes Ginecológicos:

- História de Doença Sexualmente Transmissível (DST)
- História de problemas genitais
- Realização de exames preventivos

4.4.7 Dados Clínicos e Laboratoriais Específicos

- Pesquisa de lesão do Colo do Útero: presente quando a Citologia Cervical apresentou alguma alteração. As lesões do colo do útero foram classificadas de acordo com o Sistema Bethesda (2001) em:
 - Alterações Inflamatórias
 - Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASCUS)
 - Lesões Intraepiteliais de Baixo grau (LSIL - NIC I)
 - Lesões Intraepiteliais de Alto grau (HSIL - NIC II e III)
 - Atipias Glandulares de Significado Indeterminado (AGUS)
 - Adenocarcinoma *in situ*
 - Carcinoma de Células Escamosas
 - Outros tipos histológicos raros
- Infecção por HPV: presente quando o DNA do HPV foi detectado pela PCR

4.5 ANÁLISE DOS DADOS:

O software **Excel 2007** foi adotado para entrada dos dados, bem como para a confecção das tabelas e gráficos, e a análise estatística foi realizada por meio dos softwares **Epi Info 3.5.1** e **BioEstat 5.0**. Na análise univariada, obteve-se para todo o grupo e separadamente nas duas populações estudadas, a prevalência da infecção pelo HPV, bem como a distribuição de frequências, medidas de dispersão e de tendência central das variáveis independentes.

Para uma investigação mais detalhada dos fatores de risco possivelmente associados à infecção por HPV para todo o grupo e separadamente nas duas populações estudadas, procedeu-se uma estratificação dos dados por três faixas etárias (13 a 25 anos, 26 a 44 anos e 45 ou mais anos), sendo então empregados, na análise bivariada, o cálculo das razões de chances de prevalência (ORp) com intervalo de confiança (IC) de 95%, sendo a significância estatística verificada pelo teste do qui-quadrado (χ^2) e/ou exato de *Fisher* com um nível alfa de 0,05. As variáveis independentes com p-valor < 0,2 na análise bivariada estratificada por faixa etária foram incluídas em um modelo de regressão logística múltipla (multivariada) não condicional, com a variável dependente assumindo valores de **1** para presença de HPV (sucesso) e **0** para ausência de HPV (insucesso) e as variáveis independentes sendo dicotomizadas em rótulos binários de **0** e **1** (AYRES et al., 2007).

4.6 ASPECTOS ÉTICOS:

O presente estudo esteve inserido no projeto “*Infecção pelo HPV e Câncer Cervical: Correlação Clínico-Epidemiológica e Fatores de Risco em Populações Distintas da Amazônia Brasileira*”, da Universidade Federal do Pará (UFPA), e foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA para apreciação prévia em 10/12/2005, sendo aprovado em 20/12/2005 atendendo às normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sob parecer N°171/2005-CEP/NMT (ANEXO A).

5 RESULTADOS

Foram recrutadas inicialmente para o estudo 477 mulheres de 13 a 74 anos de idade, entretanto 33 foram excluídas por terem amostras cervicais insuficientes para a pesquisa do DNA do HPV. Assim a análise final incluiu 444 mulheres com amostras cervicais válidas no teste de controle de qualidade do DNA para a beta-globina.

Em relação aos locais de recrutamento, 233 mulheres (52,5%) foram recrutadas em uma unidade básica de saúde da região metropolitana de Belém – PA, constituindo a amostra urbana, e 211 (47,5%) na população residente nas margens direita e esquerda do lago da U.H.T de Tucuruí – PA, constituindo a amostra rural, sendo a somatória das duas amostras a população denominada geral. A média e a mediana de idade das mulheres oriundas de Belém foram de $36,9 \pm 11,4$ anos e 34 anos respectivamente, ao passo que as mulheres oriundas de Tucuruí tinham média e mediana de idade de $34,1 \pm 12,5$ anos e 33 anos respectivamente. A tabela 1 apresenta, para todo o grupo e para cada local do estudo, a distribuição das mulheres de acordo com algumas características selecionadas.

Tabela 1 - Distribuição das mulheres do estudo de acordo com fatores de risco selecionados, para todo o grupo (N=444), e nas amostras urbana (N=233) e rural (N=211), Belém – Tucuruí – PA, 2008 a 2010.

Variáveis	Geral		Urbana		Rural	
	n	%	n	%	n	%
Idade						
Média ± DP	35,6 ± 12,0 anos		36,9 ± 11,4 anos		34,1 ± 12,5 anos	
Mediana	34,0 anos		34,0 anos		33,0 anos	
Situação conjugal						
Casada/União Estável	334	75,2	156	67,0	178	84,4
Solteira/Separada/Viúva	110	24,8	77	33,0	33	15,6
Total	444	100,0	233	100,0	211	100,0
Escolaridade						
≤ 8 anos	244	55,0	81	34,8	163	77,3
> 8 anos	200	45,0	152	65,2	48	22,7
Total	444	100,0	233	100,0	211	100,0
Coitarca*						
≤ 15 anos	188	42,7	74	31,9	114	54,8
> 15 anos	252	57,3	158	68,1	94	45,2
Total	440	100,0	232	100,0	208	100,0
Tempo de atividade sexual*						
> 15 anos	255	58,0	109	46,8	101	47,9
≤ 15 anos	185	42,0	123	52,8	107	50,7
Total	440	100,0	232	100,0	208	100,0
Nº de parceiros sexuais durante a vida						
3 ou mais	227	51,1	131	56,2	96	45,5
1 a 2	195	43,9	87	37,3	108	51,2
Não lembra	22	5,0	15	6,4	7	3,3
Total	444	100,0	233	100,0	211	100,0
Nº de parceiros sexuais no último ano						
2 ou mais	43	9,7	24	10,3	19	9,0
0 a 1	397	89,4	208	89,3	189	89,6
Não lembra	4	0,9	1	0,4	3	1,4
Total	444	100,0	233	100,0	211	100,0
Nº de parceiros sexuais novos no último ano						
1 ou mais	50	11,3	28	12,0	22	10,4
Nenhum	391	88,1	205	88,0	186	88,2
Não lembra	3	0,7	-	-	3	1,4
Total	444	100,0	233	100,0	211	100,0
Preservativos na vida						
Nunca/às vezes	387	87,2	193	82,8	194	91,9
Regularmente	57	12,8	40	17,2	17	8,1
Total	444	100,0	233	100,0	211	100,0
Anticoncepcional oral passado						
Sim	263	59,2	154	66,1	109	51,7

Tabela 1 – (continuação)

Variáveis	Geral		Urbana		Rural	
	n	%	n	%	n	%
Não	181	40,8	79	33,9	102	48,3
Total	444	100,0	233	100,0	211	100,0
Anticoncepcional oral atual¹						
Sim	61	23,2	25	16,2	73	67,0
Não	202	76,8	129	83,8	36	33,0
Total	263	100,0	154	100,0	109	100,0
Número de gestações						
3 ou mais	159	35,8	7	3,0	152	72,0
Até 2	285	64,2	226	97,0	59	28,0
Total	444	100,0	233	100,0	211	100,0
Média ± DP	3,0 ± 2,9		1,67 ± 0,73		5,0 ± 3,2	
Mediana	2,0		2,0		4,0	
História de DST						
Sim	84	18,9	45	19,3	39	18,5
Não	360	81,1	188	80,7	172	81,5
Total	444	100,0	233	100,0	211	100,0
Sintomas genitais						
Sim	398	89,6	205	88,0	193	91,5
Não	46	10,4	28	12,0	18	8,5
Total	444	100,0	233	100,0	211	100,0
Citologia						
Alterada	12	2,7	6	2,6	6	2,8
Normal	419	94,4	227	97,4	192	91,0
Sem resultado	13	2,9	-	-	13	6,2
Total	444	100,0	233	100,0	211	100,0
Tabagismo atual						
Sim	70	15,8	21	9,0	49	23,2
Não	374	84,2	212	91,0	162	76,8
Total	444	100,0	233	100,0	233	100,0

DP: Desvio Padrão

(-): Dado numérico igual a zero.

¹ Somente quem já utilizou anticoncepcional no passado.

Entre as 444 mulheres das populações estudadas, 14,6% (IC95% 11,4% – 17,9%) apresentavam infecção genital pelo HPV e a prevalência desta infecção variou entre 15,0% (IC95% 10,7% - 20,3%) para a amostra urbana e 14,2% (IC95% 9,8% - 19,7%) na amostra rural, não ocorrendo diferença significativa entre os locais de recrutamento, mesmo considerando a estratificação por faixas de idade (Tabela 2).

Tabela 2 - Prevalência da infecção genital por HPV (presença do DNA do HPV), segundo as diferentes faixas etárias para todo o grupo (N=444), e nas amostras urbana (N=233) e rural (N=211), Belém – Tucuruí – PA, 2008 a 2010.

Origem	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Geral	106	19	17,9	234	32	13,7	104	14	13,5
Urbana	42	8	19,0	133	18	13,5	58	9	15,5
Rural	64	11	17,2	101	14	13,9	46	5	10,9
ORp ¹ (IC 95%) ²	1,3 (0,41 - 3,10)			0,97 (0,45 - 2,06)			1,50 (0,46 - 4,84)		
p-valor ³	0,8070			0,5450			0,3476		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado (nível de significância = 0,05).

Em relação à citologia cervical, 13 (2,9%) das 444 amostras coletadas nas referidas populações da Amazônia Oriental foram consideradas insatisfatórias para o exame, ficando, portanto, sem o laudo citológico. No geral, entre as 431 mulheres com amostras satisfatórias para o exame, 97,2% tiveram um resultado normal ou inflamatório na citologia e 2,8% com alterações. Dentre estas, 0,9%, 0,2%, 0,9% e 0,5% tiveram ASCUS, ASGUS, LSIL e HSIL respectivamente, sendo que 0,5% mulheres apresentaram Carcinoma de Células Escamosas.

Em toda a amostra estudada, o DNA do HPV foi detectado em 33,3% das mulheres com ASCUS; 100,0% das mulheres com ASGUS; 50,0% das mulheres com LSIL, 50,0% das mulheres com Carcinoma de Células escamosas e em 23,1% das 13 mulheres sem laudo de citologia cervical, entretanto não foi detectado DNA do HPV nas mulheres com HSIL em nenhuma das populações estudadas (tabela 3).

Tabela 3 – Comparação entre os resultados da citologia cervical e a detecção do DNA do HPV para todo o grupo (N=444) e nas amostras urbana (N=233) e rural (N=211), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.

Citologia Cervical	Geral			Urbana			Rural		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
ASCUS	3	1	33,3	2	1	50,0	1	-	-
ASGUS	1	1	100,0	1	1	100,0	-	-	-
LSIL	4	2	50,0	2	-	-	2	2	100,0
HSIL	2	-	-	-	-	-	2	-	-
CA escamosas	2	1	50,0	1	1	100,0	1	-	-
Normal/inflamatório	419	57	13,6	227	32	14,1	192	25	13,0
Sem resultado	13	3	23,1	-	-	-	13	3	23,1

(-) Dado numérico igual a zero.

A tabela 4 demonstra a correlação entre a presença do DNA do HPV e os resultados da citologia cervical para todo o grupo e nos dois locais de recrutamento do estudo e a tabela 5 demonstra a mesma correlação considerando as faixas etárias de 13 a 25 anos, 26 a 44 anos e de 45 ou mais anos, sendo desconsideradas nestas análises as 13 mulheres sem laudo de citologia cervical. Para todo o grupo estudado, a chance de estar infectada pelo HPV naquelas com citologia alterada foi maior do que naquelas com resultado normal ou inflamatório (OR 4,5, IC95% 1,39 – 14,78), sendo que tais associações se mostraram estatisticamente significante somente na amostra urbana (OR 6,1, p-valor=0,0452) e na faixa etária de 26 a 44

anos (OR 7,0, p-valor=0,0336). Em relação à amostra rural, não foi detectado DNA de HPV significativamente associado às anormalidades citológicas cervicais.

Tabela 4 – Correlação entre os resultados da citologia cervical e a presença do DNA do HPV para todo o grupo (N=431) e nas amostras urbana (N=233) e rural (N=198), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.

Citologia cervical	Geral			Urbana			Rural		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Alterado ¹	12	5	41,7	6	3	50,0	6	2	33,3
Normal/Inflamatório	419	57	13,6	227	32	14,1	192	25	13,0
ORp ² (IC 95%) ³	4,5 (1,39 – 14,78)			6,1 (1,17 – 31,52)			3,34 (0,58 – 19,9)		
p-valor ⁴	0,0207**			0,0452**			0,1899		

¹ Alterado = ASCUS, ASGUS, LSIL, HSIL ou CA de células escamosas.

² ORp = Razão de Chances de Prevalência.

³ IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

⁴ Teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

**Associação estatisticamente significante (p ≤ 0,05).

Tabela 5 – Correlação entre os resultados da citologia cervical e a presença do DNA do HPV para todo o grupo (N=431) segundo as diferentes faixas etárias, Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.

Citologia cervical	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Alterado ¹	2	1	50,0	6	3	50,0	4	1	25,0
Normal/Inflamatório	101	17	16,8	224	28	12,5	94	12	12,8
ORp ² (IC 95%) ³	4,09 (0,29 – 82,93)			7,00 (1,34 – 36,39)			2,27 (0,21 – 23,71)		
p-valor ⁴	0,3203			0,0336**			0,4394		

¹ Alterado = ASCUS, ASGUS, LSIL, HSIL ou CA de células escamosas.

² ORp = Razão de Chances de Prevalência.

³ IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

⁴ Teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

**Associação estatisticamente significante (p ≤ 0,05).

Em mulheres com citologia normal ou inflamatória, a maior prevalência de HPV ocorreu na amostra urbana (14,1% versus 13,0% rural) e na faixa etária de 13 a 25 anos (16,8%), porém não houve diferença estatística na comparação entre as amostras urbana e rural e entre as diferentes faixas etárias do estudo.

Em relação aos diversos fatores de risco para a aquisição e manutenção viral possivelmente associados à infecção genital por HPV, as tabelas de número 6 a 17, apresentam as razões de chances de prevalência (ORp) obtidas pela análise bivariada estratificada por idade em três faixas etárias, organizadas separadamente para todas as mulheres estudadas (geral), amostra urbana e amostra rural. Já as tabelas de número 18 a 20 apresentam as variáveis independentemente associadas à infecção por HPV, em cada faixa etária, de acordo com o resultado final do modelo de regressão logística multivariado.

Nas mulheres que compõem a todo o grupo estudado, dentre aquelas de 13 a 25 anos o fator que se mostrou estatisticamente associado à infecção pelo HPV na análise bruta foi número de parceiros sexuais novos no último ano, sendo que mulheres jovens que tiveram 1 ou mais parceiros sexuais novos que conheceram no último ano tinham uma chance 3,04 (IC95%: 1,01 – 9,07) vezes maior de estar infectadas pelo HPV do que aquelas que não tiveram nenhum parceiro novo. Já dentre as mulheres de 45 anos e mais, o fator que se mostrou estatisticamente associado à infecção pelo HPV foi o tabagismo atual, uma vez que mulheres fumantes declaradas tinham uma chance 3,46 (IC95%: 1,05 – 11,38) vezes maior de estar infectada pelo HPV do que aquelas que não se declararam fumantes. Em relação às mulheres de 26 a 44 anos nenhum fator se mostrou estatisticamente associado à infecção pelo HPV na análise bruta geral (Tabelas 6 a 9).

Tabela 6 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sociodemográficos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias de todo o grupo estudado (N=444), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Situação conjugal									
Solteira/Separada/Viúva	34	9	26,5	51	4	7,8	25	4	16,0
Casada/União Estável	72	10	13,5	183	28	15,3	79	10	12,7
OR p ¹ (IC 95%) ²	2,23 (0,81 - 6,14)			0,47 (0,15 - 1,41)			1,31 (0,37 - 4,62)		
p-valor ³	0,1149			0,1244			0,4467		
Escolaridade									
≤ 8 anos	51	9	17,6	123	17	13,8	70	11	15,7
> 8 anos	55	10	18,2	111	15	13,5	34	3	8,8
OR p (IC 95%)	0,96 (0,35 - 2,60)			1,02 (0,48 - 2,16)			1,92 (0,50 - 7,42)		
p-valor	0,9282			0,9454			0,2606		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

Tabela 7 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sexuais para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias de todo o grupo estudado (N=444), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Coitarca									
Menor ou igual a 15 anos	62	10	16,1	94	15	16,0	32	4	12,5
Maior que 15 anos	44	9	20,5	137	17	12,4	71	10	14,1
OR p ¹ (IC 95%) ²	0,74 (0,27 - 2,02)			1,34 (0,63 - 2,83)			0,87 (0,25 - 3,02)		
p-valor ³	0,5672			0,4430			0,5486		
Tempo de atividade sexual									
> 15 anos	1	-	-	151	23	15,2	103	15	13,6
≤ 15 anos	105	19	18,1	80	9	11,3	-	-	-
OR p (IC 95%)	Infinito ⁴			1,41 (0,62 - 3,22)			-		
p-valor	0,8207			0,4045			-		
Nº de parceiros sexuais durante a vida									
3 ou mais	57	14	24,6	133	22	16,5	37	3	8,1
1 a 2	45	5	11,1	88	9	10,2	62	11	17,7
OR p (IC 95%)	2,60 (0,85 - 7,88)			1,73 (0,76 - 3,97)			0,40 (0,10 - 1,57)		
p-valor	0,0831			0,1857			0,1832		

Tabela 7 – (continuação)

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Nº de parceiros sexuais no último ano									
2 ou mais	18	6	33,3	22	2	9,1	3	-	-
0 a 1	87	13	6,0	210	30	14,3	100	14	14,0
OR p (IC 95%)	2,84 (0,90 - 8,93)			0,60 (0,13 - 2,70)			Indeterminado		
p-valor	0,0710			0,3877			0,6421		
Nº de parceiros sexuais NOVOS no último ano									
1 ou mais	21	7	33,3	25	-	-	4	1	25,0
Nenhum	85	12	14,1	207	32	15,5	99	13	13,1
OR p (IC 95%)	3,04 (1,01 - 9,07)			Indeterminado			2,20 (0,21 - 22,82)		
p-valor	0,0463**			0,0195**			0,4477		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

**Associação estatisticamente significante ($p \leq 0,05$).

(-) Dado numérico igual a zero.

Tabela 8 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco contraceptivos e reprodutivos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias de todo o grupo estudado (N=444), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Preservativos na vida									
Nunca/às vezes	83	12	14,5	204	30	14,7	100	14	14,0
Regularmente	23	7	30,4	30	2	6,7	4	0	-
OR p ¹ (IC 95%) ²	0,38 (0,13 - 1,13)			2,41 (0,54 - 10,66)			Indeterminado		
p-valor ³	0,0762			0,1832			0,5557		
Anticoncepcional oral passado									
Sim	67	10	14,9	144	18	12,5	52	8	15,4
Não	39	9	23,1	90	14	15,6	52	6	11,5
OR p (IC 95%)	0,58 (0,21 - 1,59)			0,77 (0,36 - 1,64)			1,39 (0,44 - 4,34)		
p-valor	0,2913			0,5080			0,5655		
Anticoncepcional oral atual									
Sim	30	3	10,0	27	2	7,4	4	-	-
Não	76	16	21,1	207	30	14,5	100	14	14,0
OR p (IC 95%)	0,41 (0,11 - 1,55)			0,47 (0,10 - 2,09)			Indeterminado		
p-valor	0,1814			0,2487			0,5557		

Tabela 8 – (continuação)

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Número de gestações									
3 ou mais	20	4	20,0	90	15	16,7	49	6	12,2
Até 2	86	15	17,4	144	17	11,8	55	8	14,5
OR p (IC 95%)	1,18 (0,34 - 4,04)			1,49 (0,70 - 3,16)			0,81 (0,26 - 2,55)		
p-valor	0,5038			0,2923			0,7315		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

Tabela 9 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco ginecológicos e comportamentais para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias de todo o grupo estudado (N=444), Belém – Tucuruí - PA - 2008-2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
História de DST									
Sim	20	1	5,0	45	6	13,3	19	4	21,1
Não	86	18	20,9	189	26	13,8	85	10	11,8
OR p (IC 95%)	0,19 (0,02 - 1,58)			0,96 (0,37 - 2,50)			2,00 (0,55 - 7,23)		
p-valor	0,0804			0,9407			0,2327		
Sintomas genitais									
Sim	96	18	18,8	213	27	12,7	89	11	12,4
Não	10	1	10,0	21	5	23,8	15	3	20,0
OR p (IC 95%)	2,07 (0,24 - 17,45)			0,46 (0,15 - 1,37)			0,56 (0,13 - 2,31)		
p-valor	0,4315			0,1398			0,3253		
Tabagismo atual									
Sim	10	1	10,0	38	5	13,2	22	6	27,3
Não	96	18	18,8	196	27	13,8	82	8	9,8
OR p (IC 95%)	0,48 (0,05 - 4,04)			0,94 (0,34 - 2,64)			3,46 (1,05 - 11,38)		
p-valor	0,4315			0,9192			0,0431**		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

**Associação estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$).

Considerando as mulheres que compõem a amostra **urbana** (Belém), dentre as mulheres de 26 a 44 anos o fator que se mostrou estatisticamente associado à

infecção pelo HPV na análise bruta foi número de parceiros sexuais durante a vida, uma vez que mulheres nesta faixa que tiveram 3 ou mais parceiros sexuais ao longo da vida tinham uma chance 7,56 (IC95%: 0,96 – 59,34) vezes maior de estarem infectadas pelo HPV do que aquelas que relataram 1 ou 2 parceiros sexuais na vida. Entre as mulheres de 45 anos e mais, o fator que se mostrou estatisticamente associado foi história de DST, sendo que mulheres com relato de DST pregressa tinham uma chance 5,63 (IC95%: 1,00 – 31,48) vezes maior de infecção pelo HPV do que aquelas que não relataram nenhuma DST. Em relação às mulheres de 13 a 25 anos nenhum fator se mostrou estatisticamente associado à infecção pelo HPV na análise bruta da amostra **urbana** (tabelas 10 a 13).

Tabela 10 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sociodemográficos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra urbana (N=233), Belém - PA - 2008-2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Situação conjugal									
Solteira/Separada/Viúva	20	3	15,0	39	4	10,3	18	3	16,7
Casada/União Estável	22	5	22,7	94	14	14,9	40	6	15,0
ORp ¹ (IC 95%) ²	0,60 (0,12 - 2,91)			0,65 (0,20 - 1,12)			1,1 (0,24 - 5,14)		
p-valor ³	0,4061			0,4767			0,5765		
Escolaridade									
≤ 8 anos	5	1	20,0	41	5	12,2	35	6	17,1
> 8 anos	37	7	18,9	92	13	14,1	23	3	13,0
ORp (IC 95%)	1,07 (0,10 – 11,13)			0,84 (0,27 – 2,54)			1,37 (0,30 – 6,17)		
p-valor	0,6729			0,7632			0,4872		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado (nível de significância = 0,05).

Tabela 11 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sexuais para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra urbana (N=233), Belém-PA - 2008-2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Coitarca									
≤ 15 anos	16	2	13,0	45	9	20,0	13	2	15,4
> 15 anos	26	6	23,0	87	9	10,3	45	7	15,6
ORp ¹ (IC 95%) ²	0,48 (0,08 – 2,71)			2,17 (0,79 – 5,92)			0,99 (0,18 – 5,45)		
p-valor ³	0,3365			0,1255			0,6536		
Tempo de atividade sexual									
> 15 anos	-	-	-	79	13	16,5	58	9	15,5
≤ 15 anos	-	-	-	53	5	9,4	-	-	-
ORp (IC 95%)	-			1,89 (0,63 – 5,66)			-		
p-valor	-			0,2492			-		
Nº de parceiros sexuais durante a vida									
3 ou mais	18	6	33,0	88	16	18,2	25	2	8,0
1 a 2	21	2	9,5	35	1	2,9	31	7	22,6
ORp (IC 95%)	4,75 (0,82 – 27,49)			7,56 (0,96 – 59,34)			0,30 (0,05 – 1,58)		
p-valor	0,0749			0,0263**			0,1328		
Nº de parceiros sexuais no último ano									
2 ou mais	7	2	29,0	15	2	13,3	2	-	-
0 a 1	34	6	18,0	118	16	13,6	56	9	16,1
ORp (IC 95%)	1,87 (0,29 – 120,13)			0,98 (0,20 – 47,58)			Indeterminado		
p-valor	0,4159			0,6374			0,7114		
Nº de parceiros sexuais novos no último ano									
1 ou mais	11	4	36,0	14	-	-	3	-	-
Nenhum	31	4	13,0	119	18	15,1	55	9	16,4
ORp (IC 95%)	3,9 (0,77 – 19,41)			Indeterminado			Indeterminado		
p-valor	0,0887			0,1163			0,5971		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

**Associação estatisticamente significativa (p ≤ 0,05).

(-) Dado numérico igual a zero.

Tabela 12 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco contraceptivos e reprodutivos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra urbana (N=233), Belém - PA - 2008-2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Preservativos na vida									
Nunca/às vezes	28	4	14,3	109	16	14,7	56	9	16,1
Regularmente	14	4	28,6	24	2	8,3	2	-	-
ORp ¹ (IC 95%) ²	0,42 (0,08 – 2,00)			1,9 (0,40 – 8,84)			Indeterminado		
p-valor ³	0,2397			0,3270			0,7114		
Anticoncepcional oral passado									
Sim	26	4	15,4	92	11	12,0	36	8	22,2
Não	16	4	25,0	41	7	17,1	22	1	4,5
ORp (IC 95%)	0,5 (0,11 – 2,58)			0,65 (0,23 – 1,84)			6,0 (0,69 – 51,74)		
p-valor	0,3514			0,4257			0,0714		
Anticoncepcional oral atual									
Sim	11	-	-	11	2	18,2	3	-	-
Não	31	8	25,8	122	16	13,1	55	9	16,4
ORp (IC 95%)	Indeterminado			1,47 (0,29 – 7,44)			Indeterminado		
p-valor	0,0668			0,4558			0,5971		
Número de gestações									
3 ou mais	-	-	-	1	1	100,0	6	1	16,7
Até 2	-	-	-	132	17	12,9	52	8	15,4
ORp (IC 95%)	-			Indeterminado			1,10 (0,11 – 10,70)		
p-valor	-			0,1353			0,6545		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

(-) Dado numérico igual a zero.

Tabela 13 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco ginecológicos e comportamental para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra urbana (N=233), Belém - PA - 2008-2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
História de DST									
Sim	11	1	9,1	27	5	18,5	7	3	42,9
Não	31	7	22,6	106	13	12,3	51	6	11,8
ORp ¹ (IC 95%) ²	0,34 (0,04 – 3,16)			1,63 (0,52 – 5,04)			5,63 (1,00 – 31,48)		
p-valor ³	0,3119			0,2861			0,0331**		
Sintomas genitais									
Sim	38	8	21,1	119	14	11,8	48	7	14,6
Não	4	-	-	14	4	28,6	10	2	20,0
ORp (IC 95%)	Indeterminado			0,33 (0,09 – 1,21)			0,68 (0,12 – 3,91)		
p-valor	0,4143			0,0821			0,4882		
Tabagismo atual									
Sim	5	-	-	11	1	9,1	5	2	40,0
Não	37	8	21,6	122	17	13,9	53	7	13,2
ORp (IC 95%)	Indeterminado			0,62 (0,07 – 5,14)			4,38 (0,62 – 31,08)		
p-valor	0,3271			0,5442			0,1677		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de *Fisher* (nível de significância = 0,05).

⁴ **Associação estatisticamente significante ($p \leq 0,05$).

(-) Dado numérico igual a zero.

Em relação às mulheres que compõem a amostra **rural** (Tucuruí), dentre as mulheres de 13 a 25 anos o fator que se mostrou estatisticamente associado à infecção pelo HPV na análise bruta foi situação conjugal, na qual mulheres jovens solteiras, separadas ou viúvas têm uma chance 6,75 (IC95%: 1,65 – 27,51) vezes maior de estarem infectadas pelo HPV do que aquelas que são casadas ou vivem com um companheiro. Já entre as mulheres de 45 anos ou mais, o fator estatisticamente associado à infecção pelo HPV foi o tabagismo atual, uma vez que mulheres que assumiram fumar cigarros tinham uma chance 8,61 (IC95%: 0,87 –

84,90) vezes maior de estar infectada pelo HPV do que aquelas que não se dizem fumantes. Em relação às mulheres de 26 a 44 anos nenhum fator se mostrou estatisticamente associado à infecção pelo HPV na análise bruta da amostra rural (tabelas 14 a 17).

Tabela 14 - Prevalência do DNA do HPV de acordo com fatores de risco sociodemográficos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra rural (N=211), Tucuruí - PA - 2008-2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Situação conjugal									
Solteira/Separada/Viúva	14	6	42,9	12	0	0,0	7	1	14,3
Casada/União Estável	50	5	10,0	89	14	15,7	39	4	10,3
ORp ¹ (IC 95%) ²	6,75 (1,65 - 27,51)			Indeterminado			1,46 (0,13 - 15,38)		
p-valor ³	0,0097**			0,1488			0,5800		
Escolaridade									
≤ 8 anos	46	8	17,4	82	12	14,6	35	-	-
> 8 anos	18	3	16,7	19	2	10,5	11	5	14,3
ORp (IC 95%)	1,05 (0,24 - 4,51)			1,46 (0,29 - 7,13)			Indeterminado		
p-valor	0,6296			0,4843			0,2368		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

**Associação estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$).

(-) Dado numérico igual a zero.

Tabela 15 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sexuais para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra rural (N=211), Tucuruí - PA – 2008 - 2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Coitarca									
Menor ou igual a 15 anos	46	8	17,4	49	6	12,2	19	2	10,5
Maior que 15 anos	18	3	16,7	50	8	16,0	26	3	11,5
ORp ¹ (IC 95%) ²	1,05 (0,25 – 4,51)			0,73 (0,23 – 2,29)			0,90 (0,14 – 6,01)		
p-valor ³	0,6296			0,5919			0,6502		
Tempo de atividade sexual									
> 15 anos	1	-	-	72	10	13,9	45	5	11,1
≤ 15 anos	63	11	17,5	27	4	14,8	-	-	-
ORp (IC 95%)	Infinito ⁴			0,93 (0,26 – 3,25)			-		
p-valor	0,8281			0,5672			-		
Nº de parceiros sexuais durante a vida									
3 ou mais	39	8	20,5	45	6	13,3	12	1	8,3
1 a 2	24	3	12,5	53	8	15,1	31	4	12,9
ORp (IC 95%)	1,81 (0,43 – 7,61)			0,87 (0,28 – 2,71)			0,61 (0,06 – 6,13)		
p-valor	0,3247			0,5187			0,5688		
Nº de parceiros sexuais no último ano									
2 ou mais	11	4	36,4	7	-	-	1	-	-
0 a 1	53	7	13,2	92	14	15,2	44	5	11,4
ORp (IC 95%)	3,76 (0,87 – 16,22)			Indeterminado			Indeterminado		
p-valor	0,0846			0,3316			0,8889		
Nº de parceiros sexuais novos no último ano									
1 ou mais	10	3	30,0	11	-	-	1	1	100,0
Nenhum	54	8	14,8	88	14	15,9	44	4	9,1
ORp (IC 95%)	2,46 (0,52 – 11,58)			Indeterminado			Indeterminado		
p-valor	0,2276			0,1693			0,1111		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

(-) Dado numérico igual a zero.

Tabela 16 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco contraceptivos e reprodutivos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra rural (N=211), Tucuruí - PA - 2008-2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
Preservativos na vida									
Nunca/às vezes	55	8	14,5	95	14	14,7	44	5	11,4
Regularmente	9	3	33,3	6	-	-	2	-	-
ORp ¹ (IC 95%) ²	0,3 (0,07 – 1,65)			Indeterminado			Indeterminado		
p-valor ³	0,1772			0,3985			0,7923		
Anticoncepcional oral passado									
Sim	41	6	14,6	52	7	13,5	16	-	-
Não	23	5	21,7	49	7	14,3	30	5	16,7
ORp (IC 95%)	0,62 (0,17 – 2,30)			0,93 (0,30 – 2,89)			Indeterminado		
p-valor	0,3466			0,9046			0,1040		
Anticoncepcional oral atual									
Sim	19	3	15,8	16	-	-	1	-	-
Não	45	8	17,8	85	14	16,5	45	5	11,1
ORp (IC 95%)	0,87 (0,20 – 3,70)			Indeterminado			Indeterminado		
p-valor	0,5798			0,0741			0,8913		
Número de gestações									
3 ou mais	20	4	20,0	89	14	15,7	43	5	11,6
Até 2	44	7	15,9	12	-	-	3	-	-
ORp (IC 95%)	1,32 (0,34 – 5,16)			Indeterminado			Indeterminado		
p-valor	0,4701			0,1488			0,7022		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

(-) Dado numérico igual a zero.

Tabela 17 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco ginecológicos e comportamental para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra rural (N=211), Tucuruí - PA - 2008-2010.

Variáveis	Faixa Etária								
	13 a 25 anos			26 a 44 anos			45 anos ou +		
	n	HPV	%	n	HPV	%	n	HPV	%
História de DST									
Sim	9	-	-	18	1	5,6	12	1	8,3
Não	55	11	20,0	83	13	15,7	34	4	11,8
ORp ¹ (IC 95%) ²	Indeterminado			0,32 (0,04 – 2,59)			0,68 (0,07 – 6,78)		
p-valor ³	0,1609			0,2372			0,6090		
Sintomas genitais									
Sim	58	10	17,2	94	13	13,8	41	4	9,8
Não	6	1	16,7	7	1	14,3	5	1	20,0
ORp (IC 95%)	1,04 (0,11 – 9,91)			0,96 (0,11 – 8,66)			0,43 (0,04 – 4,87)		
p-valor	0,6938			0,6603			0,4533		
Tabagismo atual									
Sim	5	1	20	27	4	14,8	17	4	23,5
Não	59	10	16,9	74	10	13,5	29	1	3,4
ORp (IC 95%)	1,23 (0,12 – 12,5)			1,11 (0,32 – 3,90)			8,61 (0,87 – 84,90)		
p-valor	0,6236			0,5475			0,0347**		

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de *Fisher* (nível de significância = 0,05).

**Associação estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$).

Os fatores independentemente associados à infecção genital por HPV entre as mulheres na faixa etária de 13 a 25 anos foram: número de parceiros sexuais durante a vida, no último ano e novos no último ano; bem como o uso de preservativos. Mulheres jovens com um maior número de parceiros sexuais antigos ou novos e mulheres solteiras, separadas ou viúvas, apresentaram maior chance de estarem infectadas pelo HPV. Uma associação significativa foi detectada em relação à situação conjugal destas mulheres, uma vez que mulheres solteiras, separadas ou viúvas tiveram uma chance 6,7 (IC95%: 1,29 – 35,20) maior de infecção pelo HPV do que mulheres que moravam com um companheiro ou eram casadas. Entretanto, mulheres que relataram o não uso ou uso irregular de preservativos tinham menor

chance de estar infectadas quando comparadas às mulheres de 13 a 25 anos que relataram uso regular. Tais fatores se distribuíram de maneira diferenciada entre as amostras urbana e rural (tabela 18).

Tabela 18 - Razão de chances de prevalência para os fatores independentemente associados à aquisição e manutenção do HPV, de acordo com o resultado final do modelo de regressão logística multivariado para a faixa etária de 13 a 25 anos urbana e rural.

Variáveis	Origem das amostras					
	Belém (Urbana)			Tucuruí (Rural)		
	ORp ¹	IC95% ²	p ³	ORp ¹	IC95% ²	p ³
Nº de parceiros sexuais durante a vida						
1 a 2	1			-		
3 ou mais	2,5	0,35 - 18,04	0,3609	-	-	-
Nº de parceiros sexuais novos no último ano						
Nenhum	1			-		
1 ou mais	3,23	0,48 - 21,88	0,2284	-	-	-
Situação conjugal						
Casada/União Estável	-			1		
Solteira/Separada/Viúva	-	-	-	6,70	1,29 - 35,20	0,0237**
Nº de parceiros sexuais no último ano						
0 a 1	-			1		
2 ou mais	-	-	-	1,32	0,26 - 6,66	0,7323
Preservativos na vida						
Regularmente	-			1		
Nunca/às vezes	-	-	-	0,89	0,13 - 6,33	0,9147

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

** Associação estatisticamente significativa (p ≤ 0,05).

Em relação às mulheres de 26 a 44 anos de idade os fatores independentemente associados à infecção genital por HPV que permaneceram no modelo final de regressão foram relativos somente à amostra urbana, sendo estes: coitarca, número de parceiros sexuais durante a vida e no último ano, bem como história de sintomas genitais. Mulheres que tiveram sua iniciação sexual aos quinze anos ou menos e aquelas com relato de 3 ou mais parceiros sexuais durante a vida, tinham maior chance de estar infectadas pelo HPV, ao passo que mulheres com 2 ou mais parceiros sexuais no último ano e relato de sintomas genitais tinham menor chance de infecção genital pelo Papilomavirus (tabela 19).

Tabela 19 - Razão de chances de prevalência para os fatores independentemente associados à aquisição e manutenção do HPV, de acordo com o resultado final do modelo de regressão logística multivariado para a faixa etária de 26 a 44 anos urbana e rural.

Variáveis	Origem das amostras					
	Belém (Urbana)			Tucuruí (Rural)		
	ORp ¹	IC95% ²	p ³	ORp ¹	IC95% ²	p ³
Coitarca						
Maior que 15 anos	1			-		
Menor ou igual a 15 anos	1,89	0,66 - 5,45	0,2373	-	-	-
Nº de parceiros sexuais durante a vida						
1 a 2	1			-		
3 ou mais	7,22	0,90 - 58,20	0,0632	-	-	-
Nº de parceiros sexuais no último ano						
0 a 1	1			-		
2 ou mais	0,71	0,14 - 3,60	0,6847	-	-	-
Sintomas genitais						
Não	1			-		
Sim	0,45	0,11 - 1,95	0,2896	-	-	-

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de Fisher (nível de significância = 0,05).

Por fim, as mulheres a partir dos 45 anos apresentaram os seguintes fatores independentemente associados à infecção genital por HPV: anticoncepcional oral no passado; número de parceiros sexuais durante a vida e parceiros **novos** no último ano; história de DST, e tabagismo atual. Mulheres que fizeram uso de anticoncepcionais orais ao longo da vida, mulheres com relato de DST pregressa e mulheres fumantes declaradas tiveram uma chance aumentada de infecção pelo HPV. Por outro lado, foi observada associação significativa entre a infecção genital pelo papilomavirus e menor número de parceiros sexuais durante a vida, com chance de infecção pelo HPV 0,11 (IC95%: 0,01 – 0,95) vezes menor em mulheres que tiveram 3 ou mais parceiros sexuais durante a vida. Tais fatores se comportaram de forma diferenciada nas amostras urbana e rural (tabela 20).

Tabela 20 - Razão de chances de prevalência para os fatores independentemente associados à aquisição e manutenção do HPV, de acordo com o resultado final do modelo de regressão logística multivariado para a faixa etária de 45 ou mais, urbana e rural.

Variáveis	Origem das amostras					
	Belém (Urbana)			Tucuruí (Rural)		
	ORp ¹	IC95% ²	p ³	ORp ¹	IC95% ²	p ³
Anticoncepcional oral passado						
Não	1			-		
Sim	7,59	0,74 - 77,69	0,0874	-	-	-
Nº de parceiros sexuais durante a vida						
1 a 2	1			-		
3 ou mais	0,11	0,01 - 0,95	0,0445**	-	-	-
Nº de parceiros sexuais novos no último ano						
Nenhum	-			1		
1 ou mais	-	-	-	6,85	0,20 - 232,47	0,2840

Tabela 20 – (continuação)

Variáveis	Origem das amostras					
	Belém (Urbana)			Tucuruí (Rural)		
	ORp ¹	IC95% ²	p ³	ORp ¹	IC95% ²	p ³
História de DST						
Não	1			-		
Sim	7,69	0,94 - 63,00	0,0572	-	-	-
Tabagismo atual						
Não	1			1		
Sim	3,87	0,43 - 34,54	0,2256	10,74	0,93 - 124,78	0,0576

¹ ORp = Razão de Chances de Prevalência.

² IC95% = Intervalo de confiança a 95%.

³ Teste do qui-quadrado ou exato de *Fisher* (nível de significância = 0,05).

** Associação estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$).

6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo investigamos a epidemiologia da infecção genital pelo HPV em relação aos fatores de risco sociodemográficos, comportamentais, sexuais e reprodutivos de duas populações distintas da Amazônia Oriental Brasileira, composta de mulheres que vivem em aglomerado urbano e rural, assim como fatores clínicos relativos à colpocitologia (PCCU) e diagnóstico molecular da presença genital do DNA do HPV.

Foram estudadas 444 mulheres provenientes de duas populações distintas da Amazônia Oriental Brasileira, sendo 233 constituintes da amostra urbana, oriundas de uma unidade básica do Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Belém/PA, e 211 constituintes da amostra rural, oriundas de comunidades cadastradas no Programa Saúde da Família da região do lago da U.H.T de Tucuruí/PA. Segue abaixo a caracterização geral das amostras, urbana e rural do estudo segundo aspectos sociodemográficos, comportamentais, sexuais, reprodutivos e ginecológicos selecionados.

Considerando as idades de todas as mulheres incluídas no estudo, houve um predomínio da faixa de 26 a 44 anos, seguida pela faixa de 13 a 25 anos e pela de 45 e mais, sendo que a distribuição de mulheres nestas faixas de idade se comportou de maneira semelhante no aglomerado urbano e no rural. Em estudo realizado por Molano et al.(2005) também foram recrutadas mulheres em uma larga faixa de idade, entre 13 a 85 anos, a fim de se estudar a história natural do HPV em

uma *coorte* colombiana, ocorrendo predomínio da faixa compreendida entre 25 e 34 anos. Além disso, sabe-se que nos serviços públicos de saúde a busca pela realização de rastreamento para o câncer cervical é maior entre mulheres abaixo de 35 anos (INCA, 2003).

A grande maioria era casada ou vivia com um companheiro, tanto na amostra urbana quanto na rural, permitindo a dedução da existência de maior atividade sexual monogâmica e fixa, a exemplo das participantes dos estudos de Silva et al., (2006) no Paraná, onde as casadas ou que viviam em união estável representavam o maior percentual em análises epidemiológicas de amostras de PCCU de rotina.

Cerca de 55,0% das participantes da amostra geral do nosso estudo tinha menos de 8 anos de escolaridade, sendo que este tempo de escolaridade se reproduziu para as mulheres de zona rural (77,3%). Entretanto houve diferença na comparação entre os grupos, uma vez que das mulheres residentes na zona urbana, tinha mais de 8 anos de estudo em sua maioria (65,0%). Este nível de escolaridade em mulheres que participaram de estudos semelhantes ao nosso foi similar, pois Franco et al (1999) estudou mulheres residentes em uma metrópole do sudeste brasileiro verificando escolaridade superior a 8 anos em 83,0%, ao passo que Soares et al. (2003) estudando mulheres de uma população rural do Nordeste brasileiro verificou escolaridade inferior a 8 anos em 38,0% e analfabetismo em 59,7% da sua amostra.

A média e a mediana de idade do início da atividade sexual (coitarca) foi igual a 16 anos para a população geral, com diferenças para as amostras urbana (17

anos) e rural (15 anos), demonstrando que a maioria das participantes iniciou sua vida sexual em uma etapa do ciclo vital considerada de maior risco para a aquisição do HPV. Medidas similares foram observadas em outros estudos na América do Sul e na região Norte, onde Molano et al. (2005) verificou que 66,0% das colombianas estudadas tiveram sua coitarca com menos de 19 anos e Noronha (2007) estudando mulheres de Belém do Pará verificou uma coitarca igual a 18 anos.

A média de parceiros durante a vida foi similar nas populações da Amazônia Oriental estudada, onde no geral a mediana variou entre 2 parceiros para as mulheres da porção rural e 3 para as da porção urbana. A existência de múltiplos parceiros sexuais na vida da mulher está diretamente relacionada à maior possibilidade de aquisição de HPV de diversos tipos, e, conseqüentemente, câncer cervical e lesões pré-neoplásicas. Este padrão também foi observado nos estudos de Herrero et al. (2005), no qual verificou que 88,3% das participantes costarriquenhas tiveram até 3 parceiros na vida.

No que tange ao uso de métodos contraceptivos, o preservativo foi relatado como pouco freqüente ou nunca utilizado pela grande maioria das mulheres de todos os grupos do estudo (87,2%), sendo esta informação mais expressiva entre as oriundas da zona rural (91,9%). No estudo de Soares et al. (2003) com mulheres brasileiras residentes em zona rural, o uso regular de preservativos foi limitado a apenas 3,2% da amostra, sendo coerente com os nossos achados para esta parcela da amostra. Em relação ao uso de contraceptivos orais na vida a maioria afirmou já ter usado no passado (59,2%), principalmente na porção urbana (66,1%), porém

quanto ao uso atual, maiores freqüências foram observadas na amostra rural (67,0%).

Os dados supracitados demonstram uma menor utilização de preservativos na porção rural da amostra, grupo este que referiu maior uso de anticoncepcionais orais, refletindo a pouca utilização de preservativos como fator de prevenção de DST's associado ao método contraceptivo, além disso, a maioria das mulheres pesquisadas vive em um contexto de casamento onde se subentende exclusividade sexual recíproca e fidelidade do casal, tornando difícil o diálogo sobre o uso de “camisinhas” para a prevenção de DST's entre estes parceiros.

O número de gestações ficou com média e mediana em torno de 2 filhos por mulher no geral, porém as residentes na zona rural apresentaram em torno de 4 filhos, sendo esta informação demográfica coerente com o perfil da população brasileira onde dados do IBGE (2000), para todo o Brasil, apontam uma taxa de fecundidade geral 2,4 filhos por mulher, sendo que, no estado do Pará, na zona urbana este número vai para 2,6 e na rural ainda encontramos índices superiores, em torno de 4,6 filhos.

Em relação à história de DST's e sintomatologia genital, a maioria das mulheres negou DST prévia em todos os grupos, porém afirmou ter no passado sintomatologia genital sugestiva de DST como corrimento vaginal, coceira excessiva ou irritação genital, sendo estes dados mais expressivos na população rural (81,5% e 91,5%, respectivamente). Estes dados podem refletir a pouca informação e compreensão da mulher acerca do que representa as DST's, o acesso limitado ao

diagnóstico adequado destas afecções, bem como a associação destes fatores com o alto percentual de mulheres que admitiram o não uso ou uso pouco freqüente de preservativos pelos parceiros.

O tabagismo atual teve uma freqüência de 38,0% entre as mulheres da Amazônia Oriental, porém houve certa discrepância numérica entre mulheres fumantes residentes na zona urbana (24,7%) e aquelas domiciliadas na zona rural (49,5%). Os dados da amostra urbana foram coerentes com os achados de Noronha (2007) para mulheres selecionadas em um programa de rastreamento para câncer cervical em Belém do Pará, com um índice de 16,7% de fumantes ativas. Todavia, o fato da proporção de fumantes ser duas vezes maior entre mulheres da amostra rural, torna estas mulheres mais expostas a esse importante carcinógeno cervical, quando comparadas às mulheres residentes na zona urbana estudada.

O DNA do HPV foi detectado em 14,6% da amostra geral da Amazônia Oriental Brasileira, estando dentro do perfil de prevalência encontrada em estudos realizados em diversas regiões. Em estudo de coorte realizado por Molano et al. (2005) com diagnóstico por PCR foi verificada uma prevalência de 14,9% em colombianas de 13 a 85 anos. No Brasil, Trottier et al. (2008) apontou uma freqüência de 10,6% de HPV em mulheres de 18 a 60 anos, enquanto que Franco et al. (1999) apontou a prevalência inicial de HPV de 13,8% para mulheres na mesma faixa de idade e de 25,0% acumulada ao final do seguimento do seu estudo.

Considerando a realidade urbana *versus* rural, encontramos uma maior prevalência de HPV na amostra urbana em contraposição à rural (15,0% e 14,2%,

respectivamente). Sendo que em estudos realizados por Soares et al. (2003) em área rural do Nordeste brasileiro foi detectada 26,0% de positividade para o HPV, embora não tenham sido empregados neste estudo técnicas moleculares de diagnóstico do HPV.

Para um melhor entendimento da ocorrência do HPV nas duas populações estudadas, as mulheres foram divididas em três faixas de idade, sendo que a maior ocorrência de HPV se deu entre as mulheres de 13 a 25 anos para todos os grupos do estudo (tabela 2). Além disso, houve um segundo pico de prevalência entre as mulheres de 45 anos ou mais na amostra urbana, não ocorrendo o mesmo com a amostra rural. Tal fato também foi observado por Franceschi et al. (2006), em um grande estudo Transversal com 18.498 mulheres de 15 regiões do mundo utilizando diagnóstico por PCR, um comportamento bimodal de prevalência do HPV em mulheres da América Latina, estando o primeiro pico concentrado entre mulheres de 15 a 25 anos e o segundo a partir dos 45 anos.

O primeiro pico de prevalência entre adolescentes e mulheres jovens pode ser explicado devido ser este o grupo etário onde se inicia a vida sexual, sendo característica a maior frequência de atividade sexual, rotatividade de parceiros e procura por parceiros novos, uso irregular de métodos contraceptivos de barreira e fragilidade da cérvix uterina no início da vida sexual, além dos traços psicossociais deste grupo etário, que normalmente não procura os serviços de saúde com a mesma frequência de mulheres mais velhas para fins preventivos.

O segundo pico entre mulheres de meia idade e idosas ocorre, segundo Trottier e Franco (2006) e Herrero et al. (2005), devido a uma provável reativação de infecção latente pela perda gradual da imunidade tipo específica pós-menopausa, possível aquisição de novas infecções provenientes de novos parceiros sexuais ou simplesmente relacionada ao efeito de *coorte* de nascimento. Este último consistiria em uma diversidade de exposição ao HPV de acordo com os diferentes momentos históricos de nascimento da mulher, sendo que a moral e os costumes sexuais de cada época podem modular a exposição a diversos fatores de risco normalmente relacionados à aquisição e persistência viral.

Levando-se em consideração os resultados da citologia cervical, a prevalência de HPV se mostrou associada às anormalidades citológicas em todos os grupos etários, destacando-se de maneira significativa no grupo de 26 a 44 anos, onde a chance de ter HPV foi 7,0 (IC95%: 1,34 – 36,39) vezes maior entre aquelas com resultado alterado em todas as amostras estudadas (tabela 4). Tal relação já foi demonstrada por Noronha (2007), onde a prevalência de HPV nas mulheres com anormalidades citológicas (43,4%) foi, significativamente, mais elevada que naquelas com citologia negativa (8,7%), tornando as chances das portadoras desses vírus apresentarem alterações colpocitológicas, cerca de oito vezes maior quando comparadas às mulheres não infectadas por HPV.

Além disso, a maioria das mulheres que compôs a amostra está na faixa etária de 26 a 44 anos, na qual normalmente há uma maior procura pelos programas de prevenção de câncer do colo do útero no Brasil, podendo estar inserido aí um

viés de seleção amostral na comparação estatística dos dados, mormente aqueles relativos à população rural.

Vários fatores de risco próprios do hospedeiro, comportamentais e ambientais já foram relacionados à infecção genital pelo HPV e à carcinogênese cervical, entretanto, neste estudo, optamos por investigar as possíveis associações existentes em relação a alguns aspectos sociodemográficos, comportamentais, sexuais, reprodutivos e ginecológicos selecionados, analisando as possíveis peculiaridades restritas aos três grupos etários e ao local de residência (urbano/rural).

No geral, primeiramente sem distinção de grupo etário, mulheres oriundas das duas regiões estudadas, apresentaram associações entre a ocorrência de HPV e situação conjugal; coitarca; número de parceiros sexuais; uso de preservativos e anticoncepcionais na vida e no presente; número de gestações; história de DST's e de sintomas genitais, bem como o tabagismo atual. Porém estas revelaram padrões de associação diferenciados entre os estratos de idade e regiões pesquisadas.

Em relação à **situação conjugal**, observamos uma maior frequência de HPV entre solteiras, separadas ou viúvas, principalmente em mulheres de 13 a 25 anos residentes na zona rural, sendo que algumas suposições podem ser feitas a cerca desta relação. Talvez o status conjugal seja um marcador que subentende outros fatores de risco para a infecção genital, uma vez que mulheres sem um relacionamento estável podem ter diversas parcerias sexuais ocasionais infectados por HPV, sendo mais grave quando estes parceiros possuem diversas parcerias

sexuais, expondo esta mulher à aquisição de cepas diferentes a cada intercurso sexual. Além disso, o fato desta associação ter ocorrido em idades mais jovens pode nos levar a pensar que as infecções foram adquiridas recentemente para boa parte da amostra, uma vez que a maioria das infecções é passageira e regride espontaneamente em no máximo dois anos (FRANCO *et al.*, 1999; RAMA *et al.*, 2006; TROTTIER; FRANCO, 2006).

O **início da atividade sexual (coitarca)** com 15 ou menos anos foi um fator associado ao HPV entre as mulheres de 26 a 44 anos do aglomerado urbano, podendo esta relação talvez ser explicada pela maior liberdade de costumes sexuais em mulheres urbanas, com iniciação mais precoce e maior exposição temporal a diversos parceiros sexuais infectados (mediana de 17 anos de atividade sexual para este grupo). Além disso, foi detectada neste mesmo grupo etário uma maior associação entre o HPV e citologia alterada. A interrelação entre estes fatores pode sugerir uma possível ocorrência de infecção múltipla e/ou por tipos considerados oncogênicos, de *clearance* celular mais lento e de difícil eliminação imunológica, já que, na maioria das vezes, quanto mais cedo se inicia a exposição ao HPV, maior será a probabilidade de o sistema imunológico adquirir imunidade e impedir a persistência (HERRERO *et al.*, 2005; RAMA *et al.*, 2006; TROTTIER *et al.*, 2006).

Um **maior número de parceiros sexuais durante a vida e no último ano** e foram fatores associado diretamente à infecção pelo HPV entre as mulheres de 13 a 44 anos e inversamente entre as de 45 anos ou mais, principalmente na porção urbana da amostra. Esta situação poderia se explicada pela importância da via sexual na transmissão viral, uma vez que esta associação foi mais expressiva em

mulheres em idades consideradas de intensa atividade sexual e rotatividade de parceiros. Houve inversão de associação em mulheres de 45 anos ou mais, possivelmente pela existência de parceiro único de longa data que mantém relações sexuais sem uso de preservativos, o que deixa estas mulheres em situação de maior vulnerabilidade no caso deste parceiro apresentar comportamento promíscuo de risco para aquisição de DST's (GUZMA'N-ESQUIVEL et al.,2009).

A ocorrência de 1 ou mais **parceiros sexuais NOVOS no último ano** foi um fator que se mostrou diretamente associado ao HPV nos grupos etários extremos, podendo ser um fator responsável pelo comportamento bimodal de prevalência do HPV (TROTTIER; FRANCO; 2006). Isto porque nas mais jovens, como já discutido anteriormente, as primeiras experiências sexuais normalmente são realizadas com parceiros recentes e rotativos, enquanto que nas de meia idade e idosas, muitas das vezes separadas ou viúvas, ocorre o envolvimento com novos parceiros sexuais, contribuindo assim, em ambas as situações, com novas exposições a múltiplas infecções e cepas novas, que não tiveram contato prévio com o sistema imunológico destas mulheres.

O uso de **preservativos** foi um fator que se mostrou associado ao HPV somente na faixa de 13 a 25 anos rural, porém de maneira inversa, uma vez que jovens que afirmaram não usar ou usar em algumas relações sexuais apresentaram **menor** prevalência do vírus. Tal relação supostamente pode ter ocorrido por conta da veiculação viral aos genitais destas mulheres por outros meios de contágio, independentes do contato entre órgãos sexuais, tais como sexo oral desprotegido (transmissão oral-genital), masturbação, compartilhamento de objetos sexuais

(vibradores) e outros. A relação genital-oral foi estudada por Castro et al. (2009), em uma pesquisa piloto com 30 mulheres de 14 a 51 anos com diagnóstico confirmado de HPV genital, sendo que os resultados do estudo não mostraram correlação entre infecção oral e genital no mesmo paciente, necessitando assim de outros estudos que demonstrem outros mecanismos envolvidos nesta transmissão.

O **uso de anticoncepcionais orais no passado** foi um fator associado à infecção pelo HPV em mulheres de 45 anos ou mais residentes na zona urbana. Sabe-se que o uso de contraceptivos orais por tempo prolongado, principalmente com mais de 5 anos de uso, encontra-se associado à carcinogênese cervical em diversos estudos, porém sem resultados conclusivos (FERNANDES et al., 2008; MOLANO et al., 2005; TROTTIER; FRANCO, 2006). Possivelmente esta associação se dá pela ação direta dos hormônios sobre a cérvix uterina, elevando o risco de integração do DNA do HPV ao genoma do hospedeiro, com alteração da expressão das proteínas E6 e E7. Estudos experimentais *in vivo* demonstram que existe sinergismo entre longo tempo de exposição ao estrogênio e carcinogênese cervical pelo HPV16 (ROSA et al, 2009). Além disso, o uso contínuo de contraceptivos orais torna a mulher mais predisposta a manter relações sexuais sem o uso de preservativos, principalmente em relações estáveis de parceiro único, o que torna este fator um possível marcador sexual no estudo do HPV.

Apesar do **número de gestações** não ter apresentado relação significativa em nossos resultados, observamos que entre mulheres com mais de 26 anos nas duas populações estudadas, a proporção de HPV entre aquelas que tiveram 3 ou mais filhos foi muito superior, indicando uma possível associação com este vírus. Tal

fato por ter ocorrido devido às modificações histofisiológicas do epitélio cervical no período gestacional ou pela ocorrência de uma alteração de padrão de resposta imunológica, com desvio perfil de resposta Th2, que é ineficaz contra patógenos intracelulares, como os vírus, tornando a gestação um fator importante para a persistência da infecção viral. Este aspecto tem sido observado para outras doenças virais, onde gestantes evoluem com quadros mais graves de infecção, a exemplo da influenza A (H1N1) (LOUIE, et al., 2010). Além disso, um maior número de gestações funcionaria como um marcador sexual feminino de ausência do uso de métodos contraceptivos de barreira e maior frequência sexual.

O **tabagismo atual** foi considerado um fator associado à presença do HPV em mulheres com 45 anos e mais residentes nas duas regiões do estudo, tendo um aumento progressivo de associação com o HPV ao longo das diferentes faixas etárias do estudo. O tabagismo já foi relatado em outros estudos como um importante fator de risco para a carcinogênese cervical, tanto por ação direta dos produtos carcinógenos do tabaco sobre o epitélio cervical quanto pela sua ação depressora sobre a imunologia local. Entretanto, a maior parte dos estudos que evidenciam associação dessa variável com câncer cervical, leva em conta o tempo de tabagismo e o número de cigarros consumidos por dia. Em nossa pesquisa as mulheres de meia idade e idosas de ambos os locais de recrutamento apresentaram um tempo médio de tabagismo de $30,8 \pm 4,3$ anos em Belém e $32,9 \pm 8,1$ anos em Tucuruí, demonstrando a possível influência do tempo da exposição ao uso contínuo de cigarros na persistência da infecção viral.

Foi observada ainda associação importante entre **história de DST** prévia (exceto HPV) e ocorrência de HPV entre mulheres de 45 anos ou mais. Aquelas que afirmaram já ter tido alguma DST na vida, independente do tipo, tiveram uma chance 7,69 vezes maior de ter HPV, demonstrando uma provável relação entre infecção crônica de longo curso por agentes que infectam o trato genital e facilitação na aquisição e persistência do HPV, somando assim fatores determinantes no desenvolvimento da carcinogênese cervical.

A saúde da mulher hoje no Brasil é um tema que abrange vários aspectos que tangem direta ou indiretamente as dimensões social, educacional e das políticas públicas de saúde. Estudos que envolvem todos estes pontos podem subsidiar estratégias mais coerentes e sinérgicas voltadas para novos campos de atuação das políticas públicas, com uma abordagem ampliada dos processos de saúde-doença desta população alvo. Neste contexto vale ressaltar, vale ressaltar a importância da Pesquisa Nacional de Demografia em Saúde da Mulher e da Criança, financiada pelo Ministério da Saúde e executada por uma equipe da área de População e Sociedade, e que tem traçado os avanços na área de saúde da mulher e da criança, permitindo, inclusive, comparações com estudos internacionais (PNDS, 2009).

Tais considerações mostram-se coerentes com as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher do Ministério da Saúde brasileiro, nas quais se propõe que sejam introduzidas na rede pública ações que dizem respeito a segmentos sociais excluídos da atenção, no que se refere às suas especificidades, que são: mulheres negras, mulheres em situação de prisão, com deficiência, indígenas, as que fazem sexo com mulheres, as no

climatério/menopausa e na terceira idade, bem como aquelas residentes no campo e na cidade (BRASIL, 2004).

Este estudo possibilitou a avaliação de um número significativo de mulheres oriundas de duas regiões distintas da Amazônia Oriental Brasileira, atendidas em serviços de atenção básica de saúde da rede do Sistema Único de Saúde de zona urbana (Belém - PA) e zona rural (Tucuruí - PA), considerando diferentes faixas etárias, com métodos considerados bastante sensíveis para a detecção de HPV (PCR). Além de encontramos prevalências semelhantes às já descritas em outras pesquisas para aglomerado urbano e rural, identificamos alguns fatores associados a uma maior prevalência da infecção e observamos algumas particularidades, sendo algumas variáveis mais significativas para a prevalência de infecção em grupos específicos de idade e local de origem.

Poucos estudos desse tipo foram conduzidos anteriormente na região amazônica brasileira, principalmente no que tange à comparação urbana versus rural em diferentes grupos etários. Assim, este estudo contribui para um maior conhecimento sobre a epidemiologia da infecção por HPV entre mulheres da Amazônia Oriental Brasileira, com destaque para as peculiaridades de aglomerados urbanos e rurais, e pode auxiliar no planejamento de estratégias regionalizadas e adequadas para cada ciclo vital voltadas para prevenção primária do câncer cervical.

Os resultados deste estudo também podem subsidiar a reorganização de estratégias voltadas para a saúde da mulher no tocante à prevenção e manejo específico da infecção por HPV considerando as particularidades de cada grupo

etário e seu local de trabalho e residência. O maior conhecimento, por parte da mulher, sobre as formas de aquisição, fatores de risco e frequência da infecção por HPV em grupos etários e populacionais distintos pode, provavelmente, contribuir para que ela tenha uma maior percepção em relação ao seu risco de desenvolver lesões pré-neoplásicas cervicais e, conseqüentemente, influenciar na sua adesão permanente às atividades de PCCU e/ou estimular modificações de comportamentos e estilos de vida considerados de risco para o HPV.

7 CONCLUSÕES

Partindo dos objetivos propostos anteriormente, podemos afirmar que:

- A prevalência do DNA do HPV determinada pela técnica de PCR para todo o grupo de mulheres da Amazônia Oriental Brasileira foi de 14,6%, sendo que para a população urbana a prevalência de HPV se mostrou discretamente superior à rural, sendo estas 15,0% e 14,2% respectivamente;
- Não houve diferença significativa de prevalência de HPV entre as faixas de idade estabelecidas no estudo, uma vez que no grupo como um todo se detectou 17,9% de HPV em jovens de 13 a 25 anos, seguida pelas de 26 a 44 anos (13,7%) e pelas de 45 anos e mais (13,5%);
- Para a amostra urbana a maior prevalência se concentrou na faixa de 13 a 25 anos (19,0%), seguido pelas de 45 anos ou mais (15,5%) e pelas de 26 a 44 anos (13,5%), reproduzindo o padrão bimodal de dois picos de prevalência entre as mulheres infectadas pelo HPV;
- Na amostra rural a maior prevalência ocorreu entre as mais jovens de 13 a 25 anos (17,2%), com queda progressiva da positividade do HPV nas demais faixas de idade;

- Na relação entre os resultados da citologia cervical e a presença do DNA do HPV, foi constatado que 41,7% daquelas com citologia alterada tinha HPV *versus* 13,6% daquelas com citologia normal. Estas associações se comportaram de maneira semelhante nas diferentes faixas etárias da população urbana e rural, demonstrando significância estatística somente para o grupo etário de 26 a 44 anos;
- Os fatores que se mostraram independentemente associados à infecção pelo HPV foram **situação conjugal** de mulheres urbanas na faixa de 13 a 25 anos, onde houve infecção genital significativa em mulheres solteiras, separadas ou viúvas, e o **número de parceiros durante a vida** em mulheres urbanas com 45 anos e mais, uma vez que mulheres com histórico de 1 ou 2 parceiros foram mais acometidas pelo HPV do que as que tinham 3 ou mais;
- Os fatores associados ao HPV que se mostraram significantes na análise bivariada da amostra **urbana** foram: número de parceiros sexuais durante a vida e história de DST;
- Os fatores associados ao HPV que se mostraram significantes na análise bivariada da amostra **rural** foram: situação conjugal e tabagismo atual.
- As mulheres **urbanas** de Belém infectadas pelo HPV de uma maneira geral são casadas ou vivem em união estável; tiveram sua coitarca com menos de 15 anos, relacionando-se com 3 ou mais parceiros sexuais durante a vida,

fazem uso prolongado de anticoncepcionais orais, com um número de gestações igual ou superior a 3. Relataram ainda história de DST e negam sintomas genitais, declarando-se fumante ativas.

- As mulheres **rurais** de Tucuruí infectadas pelo HPV de uma maneira geral são solteiras, viúvas ou separadas; possuíram 2 ou mais parceiros sexuais no último ano, sendo 1 ou mais novos; afirma utilizar preservativo regularmente; já fizeram uso de anticoncepcionais orais no passado e atual, com um número maior de gestações. Não relatam ou não sabem dizer se já tiveram alguma DST's, porém declaram-se fumantes ativas.

REFERÊNCIAS

AEDO, S; MELO, A; GARCIA, P; GUZMÁN, P; CAPURRO, I; ROA S, J. Detección y tipificación de vírus papiloma humano em lesiones preneoplasicas del cuello uterino mediante PCR-RFLP. **Rev Méd Chile**, Santiago, v. 135, p. 167-73. 2007.

ALFORD, S. **Adolescents – at risk for sexually transmitted infections**. American Social Health Association. 2003. Disponível em:<<http://www.ashastd.org>>. Acessado em: 01 out. 2009.

AYRES, M, et al. **BioEstat 5.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. 5. ed. Brasília: Sociedade Civil Mamirauá/CNPQ, 2007. 364 p.

BERNARD H. U, CHAN S. Y, MANOS M.M., ONG CK, VILLA LL, DELIUS H. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. **J. Infect. Dis.** Chicago, v. 170, n. 5, p. 1077-85, 1994.

BETTINI, J. S. R; SIMÕES, R.T; RUIZ, A. C. G; FONSECA, B. A. L; SIMÕES, A. L.; CANAS, M. C. T; DUARTE, G; QUINTANA, S. M; MARTINHAGO, C. D; ALVES, A. A; ROCHA, A. M.; SOARES, E. G. Absolute quantification of gene E7 in cervical samples of women infected by HPV using real time PCR. **Appl. Cancer Res.** Ribeirão Preto, v. 28, n. 2, p. 62-6. 2008

BITENCOURT, R. Perfil epidemiológico do câncer na rede pública em Porto Alegre – RS. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 2, p. 95-101. 2004.

BOSH, F. X; BURCHELL, A. N; SCHIFFMAN, M; GIULIANO, A. R; DE SANJOSÉ, S; BRUNI, L; TORTOLERO-LUNA, G; KJAER, S. K; MUÑOZ, N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. **Vaccine**, Kidlington, v. 26, suppl 10: S1 – S16. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 4, p. 205-205, out./dez. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: plano de ação 2004-2007**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 48 p.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de atenção básica: Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a. 124 p.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. **Saúde Brasil 2006: uma análise da situação de saúde no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b. 620 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2009a. 98 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009b. 300 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Atenção Básica – SIAB. **Cadastramento familiar no Programa Saúde da Família do município de Tucuruí, zona rural**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?siab/cnv/SIABFpa.def>>. Acessado em: mar. 2009.

BRAUN, O.L. Role of human immunodeficiency virus infection in the pathogenesis of Human Papilomavírus associated cervical neoplasia. **Am. J. Pathol**, New York, v.144, p. 209-214, 1994.

BUCK, C. B; CHENG, N; THOMPSON, C. D; LOWY, D; STEVEN, A. C; SCHILLER, J. T; TRUS, B. L. Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. **J. Virol**, Washington, v. 82, p. 5190-97. 2008.

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

CAMPANER, A. B; SANTOS, R. E; GALVÃO, M. A. L; AOKI, T. Imunidade do trato genital inferior e mecanismos defensivos contra o papilomavírus humano. **FEMINA**, Rio de Janeiro, v.35, n. 4, p. 213-18. 2007

CASTELLSAGUÉ, X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. **Gynecol Oncol.** New York, v. 110, Suppl 3, S4-7. 2008.

CASTELLSAGUÉ, X; DRUDIS, T; CAÑADAS; M. P; GONCÉ, A; ROS; R; PÉREZ, J. M; QUINTANA, M. J; MUÑOZ, J; ALBERO, G; DE SANJOSÉ, S; BOSCH, F. X. Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. **BMC Infect. Dis.**, London, v. 9, n. 74, p. 1-12 .2009.

CASTLE, P.E; SCHIFFMAN, M; HERRERO, R; HILDESHEIM, A; RODRIGUEZ, A. C; BRATTI, M. C; SHERMAN, M. E; WACHOLDER, S; TARONE, R; BURK, R. D. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. **J Infect Dis.** Chicago, v. 191, p. 1808-16. 2005.

CASTRO, T. M. P. P. G., NASCIMENTO, I. B. F., NASCIMENTO, V. X., XAVIER, S. D. Detecção de HPV na mucosa oral e genital pela técnica PCR em mulheres com diagnóstico histopatológico positivo para HPV genital. **Braz J Otorhinolaryngol.** São Paulo, v. 75, n. 2, p. 167-71. 2009.

CONCHA, M. R. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. **Rer. Chil. Infect.** Santiago, v. 24, n. 3, p. 209-214. 2007.

CUZICK, J; SZAREWSKI, A; CUBIE, H; HULMAN, G; KITCHENER, H; LUESLEY, D; McGOOGAN, E; MENON, U; TERRY, G; EDWARDS, R; BROOKS, C; DESAI, M; GIE, C; HO, L; JACOBS, I; PICKLESS, C; SASIENI, P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. **Lancet**, London, v. 362, n. 9399, p. 1871-76. 2003

DE SANJOSÉ, S; DIAZ, M; CASTELLSAGUÉ, X; CLIFFORD, G; BRUNI. L; MUÑOZ, N; BOSCH, F. X. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **Lancet Infect Dis.** New York, v.7, p. 453-59. 2007.

DENNY, L.A; WRIGHT, T.C. Human papillomavirus testing and screening. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, London, v. 20, p. 1-15. 2005.

FERNANDES, T. A. A. M., MEISSNER, R. V., BEZERRA, L. F., AZEVEDO, P. R. M., FERNANDES, J. V. Human papillomavirus infection in women attended at a cervical cancer screening service in Natal, Brazil. **Braz. j. Microbiol.** São Paulo, v. 39, p 573-78. 2008.

FRANCESCHI, S; HERRERO, R; CLIFFORD, G. M; SNIJDERS, P. J. F; ARSLAN, A; ANH, P. T. H; BOSCH, F. X; FERRECCIO, C; HIEU, N. T; LAZCANO-PONCE, E; MATOS, E; Molano, M; QIAO, Y. L; RAJKUMAR, R; RONCO, G; DE SANJOSÉ, S; SHIN, H. R; SUKVIRACH, S; THOMAS, J. O; MEIJER, C. J. L. M; MUÑOZ, N; et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. **Int. J. Cancer.** New York, v. 119, p. 2677-84. 2006.

FRANCO, E.L; VILLA, L. L; SOBRINHO, J. P; PRADO, J. M; ROUSSEAU, M. C; DÉSY, M; ROHAN, T.E. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. **J Infect Dis.** Chicago, v. 180, p. 1415-23. 1999.

GONÇALVES, M. A. G; DONADI, E. A. Immune cellular response to HPV: current concepts. **Braz. J. Infect. Dis.** Salvador, v. 8, n. 1, p. 1-9. 2004.

GUZMAN'N-ESQUIVEL, J., MARTÍNEZ-CONTRERAS, A., RAMÍREZ-FLORES, M., CEJA, L. M., DELGADO-ENCISO, I., MARTÍNEZ-GARZA, S., RODRÍGUES, L. M. B. Association between human papillomavirus in men and their sexual partners and uterine cervical intraepithelial neoplasia. **Int Urol Nephrol.** São Paulo, v. 41, p. 335-40. 2009.

HERRERO, R.; CASTLE, P. E.; SCHIFFMAN, M.; BRATTI, M. C.; HILDESHEIM, A.; MORALES, J.; ALFARO, M.; SHERMAN, M. E.; WALCHOLDER, S.; CHEN, S.; RODRIGUEZ, A. C.; BURK, R. D. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. **J. Infect. Dis.** Chicago, v. 191, n. 11, p. 1796-807. 2005.

HO, G. Y.; BURK, R. D.; KLEIN, S.; KADISH, A. S.; CHANG, C. J.; PALAN, P.; BASU, J.; TACHEZY, R.; LEWIS, R.; ROMNEY, S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. **J. Natl. Cancer Inst.** Cary, v. 87, n. 18, p. 1365-71. 1995.

ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. **ICTV approved virus orders, families and genera.** Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/fs_papil.htm>. Acessado em: 01 out. 2009.

IFTNER, T; GERM, L; SWOYER, R; KJAER, S. K; BREUGELMANS, J. G; MUNK, C; STUBENRAUCH, F; ANTONELLO, J; BRYAN, J. T; TADDEO, F. J. Study comparing human papillomavirus (HPV) real-time multiplex PCR and Hybrid Capture II INNO-LiPA v2 HPV genotyping PCR assays. **J. Clin. Microbiol.** Washington, v. 47, n. 7, p. 2106-13. 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Censo Demográfico 2000**. Brasília: IBGE; 2004. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acessado em: 28 mar. 2010.

KHAN, M. J; CASTLE, P. E; LORINCZ, A. T; WACHOLDER, S; SHERMAN, M; SCOTT, D. R; RUSH, B. B; GLASS, A. G; SCHIFFMAN, M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. **J. Natl. Cancer Inst.**, Cary, v. 97, n.14, p. 1072-79. 2005

KUMAR, V; ABBAS, A. K; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran: bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 1616 p.

LOUIE, J. K., ACOSTA, M., JAMIESON, D.J., HONEIN, M. A. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in Califórnia. **N. Engl. J. Med.** Boston, v. 362, n. 1, p. 27-35. 2010.

MEIJER, C. J. L. M.; BERKHOF, J.; CASTLE, P. E.; HESSELINK, A. T.; FRANCO, E. L.; RONCO, G.; ARBYN, M.; BOSCH, F. X.; CUZICK, J.; DILLNER, J.; HEIDEMAN, D. A. M.; SNIJDERS, J. F. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. **Int. J. Cancer.** New York, v. 124, p. 516-20. 2009.

MOLANO, M.; POSSO, H.; MÉNDEZ, F.; MURILLO, R.; VAN DEN BRULLE, A.; RONDEROS, M.; MUÑOZ, A.; MEIJER, C.; MUÑOZ, N.; GRUPO DE ESTUDIO DEL HPV. Historia natural de la infección por el vírus del papiloma humano em uma cohorte de Bogotá, D.C., Colombia. **Rev. Colomb. Cancerol.** Bogotá, v. 9, n. 4, p. 209-26. 2005.

NOMELINI, R. S.; BARCELOS, A. C. M.; MICHELIN, M. A.; ADAD, S. J.; MURTA, E. F. C. Prevenção do câncer de colo uterino: testes biomoleculares para HPV. **FEMINA**, Rio de Janeiro, v.35, n. 5, p. 295-98. 2007

NORONHA, V.L. **Papilomavirus humano (HPV) e co-fatores de risco em mulheres submetidas a rastreamento para câncer de cérvix uterina**: Unidade Materno-Infantil do Marco Belém, Pará, Brasil. 2007. 155f. Tese (Doutorado em Medicina) – Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), 2007.

PARKIM, D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. **Int. J. Cancer**, New York, v. 118, p. 3030-44. 2006.

RAMA, C. H.; ROTELI-MARTINS, C. M.; DERCHAIN, S. F. M.; OLIVEIRA, E. Z.; ALDRIGHI, J. M.; MARIANI NETO, C. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do Papanicolaou em adolescentes e mulheres jovens. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v.52, n.1, p. 43-7. 2006.

RICHART, R.M. Natural history of cervical intra-epithelial neoplasia. **Clin. Obstet. Gynec**, Filadélfia, v. 5, p. 748-94, 1968.

ROSA, M. I.; MEDEIROS, L. R.; ROSA, D. D.; BOZZETI, M. C.; SILVA, F. R.; SILVA, B. R. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 953-64. 2009.

SANKARANARAYANAN, R.; NENE, B. M.; SHASTRI, S. S.; JAYANT, K.; MUWONGE, R.; BUDUKH, A. M.; HINGMIRE, S.; MALVI, S. G.; THORAT, R.; KOTHARI, A.; CHINOY, R.; KELKAR, R.; KANE, S.; DESAI, S.; KESKAR, V.R.; RAJESHWARKAR, R.; PANSE, N.; DINSHAW, K. A. HPV screening for cervical cancer in rural India. **N. Engl. J. Med**. Boston, v. 360, n. 14, p. 1385-94. 2009.

SHEARY, B.; DAYAN, L. Cervical screening and human papillomavirus. **Aust Fam Physician**, Jolimont, v. 34, n.7, p. 578-80. 2005.

SICHERO, L.; FERREIRA, S.; TROTTIER, H.; DUARTE-FRANCO, E.; FERENCZY, A.; FRANCO, E. L.; VILLA, L. L. High grade cervical lesions are caused preferentially by non-european variants of HPVs 16 and 18. **Int. J. Cancer**. New York, v.120, p. 1763-68. 2007.

SILVA, T. T.; GUIMARÃES, M. L.; BARBOSA, M. I. C.; PINHEIRO, M. F. G.; MAIA, A. F. Identificação de tipos de papilomavirus e de outros fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical. **Rev. bras. ginecol. obstet.**, v. 28, n. 5, p. 385-291, 2006.

SILVEIRA, L. M. S.; VERAS, R. C.; CRUZ, A. L. N.; FARIA, M. S. Gestação e papilomavírus humano: influência da idade materna, período gestacional, número de gestações e achados microbiológicos. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, Rio de Janeiro, v. 40, n.1, p. 43-7. 2008.

SILVERLOO, I; ANDRAE, B; WILANDER, E. Value of high-risk HPV-DNA testing in the triage of ASCUS. **Acta Obstet Gynecol Scand**. Stockholm, v. 88, n. 9, p. 1006-10. 2009.

SOARES, V.L.S; MESQUITA A.M.T.S; CAVALCANTE, F.G.T. Sexually transmitted infections in a female population in rural north-east Brazil: prevalence, morbidity and risk factors. **Trop. med. int. health**. Oxford, v. 8, n. 7, p. 595-603. 2003.

SOLOMON, D.; DAVEY, D.; KURMAN, R. The 2001 Bethesda System: terminology of reporting results of cervical cytology. **JAMA**, Chicago, v. 287, n. 16, p. 2114-19. 2002.

SOTLAR, K.; DIEMER, D.; DETHLEFFS, A.; HACK, Y.; STUBNER, A.; VOLLMER, N.; MENTON, S.; MENTON, M.; DIETZ, K.; WALLWIENER, D.; KANDOLF, R.; BÜLTMANN, B. Detection and typing of human papilloma virus by E6 nested multiplex PCR. **J Clin Microbiol**, Washington, v. 42, p. 3176-84. 2004.

SOUTO, R.; FALHARI, J. P. B.; CRUZ, A. D. C. O. Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 2, p.155-60. 2005.

SOUZA, P. S; MACIAG, P; RIBEIRO, K; PETZL-ERLER, ML; FRANCO, E; VILLA, L. Interaction between polymorphisms of human leukocyte antigen and HPV 16 variants on the risk of invasive cervical cancer. **BMC Cancer.**, London, v. 8, n.246, p. 1-9.2008

SOUZA, E. P. **Epidemiologia da infecção genital por HPV e anormalidades na citologia cervical em mulheres jovens brasileiras**. 2004. 151f. Tese (Doutorado em Tocoginecologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

TROTTIER, H.; FRANCO, E. L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Vaccine**, Kidlington, v. 24, suppl: S4 – S15. 2006.

TROTTIER, H.; MAHMUD, S.; COSTA, M. C.; SOBRINHO, J. P.; DUARTE-FRANCO, E.; ROHAN, T. E.; FERENCZY, A.; VILLA, L. L.; FRANCO, E. L. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. **Cancer Epidemiol Biomark Prev**, Philadelphia, v. 15, n. 7, p. 1274-80. 2006.

TROTTIER, H., SALAHEDDIN, M., PRADO, J. C. M., SOBRINHO, J. S., COSTA, M. C., ROHAN, T. E., VILLA, L. L., FRANCO, E. L. Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. **JID**, Gottingen, v. 197, p. 1436 – 47. 2008.

TULIO, S.; PEREIRA, L. A.; NEVES, F. B.; PINTO, A. P. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 1, p. 31-5. 2007.

ZAMORA, P. C.; REINA, S. O.; BIOSCA, J. M.; PERIS, A. D.; CASADO, F. J. O.; GUILLERMO, M. P.; CORTINES, M. E. Genotype distribution of human papillomavirus (HPV) and co-infections in cervical cytologic specimens from two outpatient gynecological clinics in a region of southeast Spain. **BMC Infect. Dis.**, London, v. 9, n.124, p. 1-7.2009

APÊNDICES

APÊNDICE A – Formulário Clínico e Epidemiológico

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ/NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL/PPG EM DOENÇAS TROPICAIS - 2009
PROJETO: ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DA INFECÇÃO GENITAL PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO
FICHA DE LEVANTAMENTO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO

- 1 Data de coleta: ____/____/____
- 2 Citologia/Registro: _____
- 3 Idade: _____ anos
- 4 Estado civil atual:
 Solteira Casada/Companheiro
 Separada/Divorciada Viúva
- 5 Escolaridade:
 Analfabeta/fundamental incompleto
 Fundamental completo
 Médio incompleto
 Médio completo
 Superior incompleto
 Superior completo
 Pós-graduação
- 6 Tabagismo
- 6.1 Já fumou cigarros na vida?
 Não (se **não**, ir para a pergunta 7.1)
 Sim. Com que idade iniciou: _____ ou NL
- 6.2 Fuma cigarros atualmente?
 Não. Com que idade parou: _____ ou NL
 Sim
- 6.3 Em média, quantos cigarros você fuma/fumava por dia/semana?
_____ por dia ou _____ por semana ou NL
- 7 Etilismo
- 7.1 Já consumiu bebidas alcoólicas na vida?
 Não (se **não**, ir para a pergunta 8.1)
 Sim. Com que idade iniciou: _____ ou NL
- 7.2 Consome bebida alcoólica atualmente?
 Não. Com que idade parou: _____ ou NL
 Sim
- 7.3 com que frequência você usa/usava bebida alcoólica?
 Todo dia
 5 a 6 dias na semana
 3 a 4 dias na semana
 1 a 2 dias na semana
 3 a 4 dias no mês
 1 a 2 dias no mês
 Menos de uma vez no mês
 Não lembro
- 8 História sexual
- 8.1 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
 Nenhuma vez no último ano. Quanto tempo se passou desde a última relação sexual ou contato de genital com genital? _____ anos
- 8.2 Idade da primeira relação sexual: _____ anos/ NL
- 8.3 Número de parceiros sexuais **na vida**: _____/ NL
- 8.4 Número de parceiros sexuais **no último ano**: _____ ou NL
- 8.5 Número de parceiros **novos no último ano**: _____ ou NL
- 9 História anticoncepcional
- 9.1 Já utilizou anticoncepcionais orais (pílula) na vida?
 Não (se **não**, ir para a pergunta 9.3)
 Sim. Com que idade iniciou: _____ ou NL
- 9.2 Ainda utiliza anticoncepcionais orais (pílula) atualmente?
 Não. Com que idade parou: _____ ou NL
 Sim
- 9.3 Já utilizou preservativos (camisinha) masculino ou feminino na vida?
 Não Sim
- 9.4 Caso sim na 9.3, frequência de uso?
 Em todas as relações sexuais Às vezes
- 10 Reprodução
- 10.1 Número de G: _____ P: _____ A: _____
- 10.2 Idade da 1ª gestação: _____ anos
- 11 História ginecológica
- 11.1 Nº de exames de PCCU (preventivos) na vida?
 Este é o primeiro
 2 a 3 vezes
 4 a 5 vezes
 6 a 10 vezes
 Mais de 10 vezes
- 11.2 Ano do último PCCU (preventivo): _____
- 11.3 Já teve alguma DST (doença sexualmente transmissível) na vida?
 Não Sim
- 11.4 Na vida sexualmente ativa, já apresentou algum problema genital como corrimento vaginal anormal, coceira excessiva ou irritação?
 Não Sim
- 12 Dados laboratoriais
- 12.1 Citologia Cervical:
 Sem lesão
 Alterações Inflamatórias
 Atipias de Células Escamosas de Origem Indeterminada (ASCUS)
 Lesões Intraepiteliais de baixo Grau (NIC I)
 Lesões Intraepiteliais de alto grau (NIC II e III)
 Atipias Glandulares de Significado Indeterminado (AGUS)
 Adenocarcinoma *in situ*
 Carcinoma de Células Escamosas estágios I a IV
 Outros tipos histológicos raros
- 12.2 Infecção por HPV (presente quando o DNA do HPV for detectado pela PCR):
 Não Sim

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Amostra de Belém – PA

Título do Estudo: Aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares da infecção genital pelo *Papilomavirus humano* (HPV).

Este documento deverá ser apresentado em sua totalidade ao indivíduo/paciente; nenhuma página ou seção deverá ser omitida. O conteúdo do documento deverá ser explicado verbalmente à participante.

Introdução

Este documento lhe dará [ou a seu responsável legal, quando menor de 18 anos] as informações necessárias para ajudá-la a decidir se você deseja participar ou não deste estudo. Ele permitirá uma compreensão completa, mas simples, acerca das razões científicas deste estudo, bem como sobre suas garantias e responsabilidades no caso de decidir participar do mesmo.

Objetivo do estudo

Este estudo tem a intenção de analisar os aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares da infecção genital pelo *Papilomavirus humano* (HPV) entre mulheres atendidas em Unidades Públicas de Saúde da cidade de Belém do Pará, para que possamos fornecer informações mais precisas e regionais para programas de prevenção e tratamento das lesões do colo do útero relacionadas ao HPV.

Participação no Estudo

Caso você decida participar deste estudo, todos os procedimentos serão realizados durante a sua consulta de rotina para a realização do seu PCCU (preventivo) nesta unidade de saúde, sendo que o primeiro passo será uma entrevista privada com um entrevistador que lhe explicará [e para seu responsável legal, quando menor de 18 anos] o estudo detalhadamente. Você deverá [e seu responsável legal, quando menor de 18 anos] antes consentir com a sua participação no estudo.

Pediremos que você responda a um formulário contendo perguntas sobre dados pessoais tais como: escolaridade, hábitos, história reprodutiva, sexual e anticoncepcional, e algumas informações ginecológicas.

Pediremos que você responda a um entrevistador que lhe fará cada pergunta do formulário pausadamente, dando-lhe tempo para as respostas, e caso você não compreenda a pergunta, esta será repetida e explicada até seu completo entendimento. Sua entrevista será realizada de maneira privada, sendo que suas respostas não serão reveladas a ninguém [nem ao seu responsável legal, quando menor de 18 anos].

Posteriormente, durante o seu exame ginecológico de rotina que será realizado normalmente por um médico ou técnico da unidade de saúde, serão realizados os seguintes procedimentos:

- A verificação de alguma anormalidade clínica no colo do seu útero;
- A retirada de uma porção de muco do colo do seu útero com uma escovinha plástica para a realização do exame de citologia cervical (*Papanicolaou*) e um exame de DNA para pesquisa de HPV, a fim de saber se você possui o HPV e o tipo;
- A inspeção visual do seu colo uterino com ácido acético a 2% ou 5% (IVA) e a colposcopia (fotografia do colo do útero);

Após estes procedimentos, a amostra coletada durante o seu exame ginecológico serão analisadas e testadas por técnicos especializados em laboratórios autorizados por esta unidade de saúde e pelos laboratórios do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará. O médico desta unidade de saúde lhe informará o resultado do seu exame ginecológico, sendo também informado o resultado do seu exame para a pesquisa do DNA do HPV. Caso o resultado destes exames apresente alguma alteração, o médico desta unidade de saúde lhe explicará o significado deste resultado e você será encaminhada para um ginecologista para um acompanhamento mais adequado.

É importante notar que você não deverá ter relações sexuais nas 24 horas prévias ao exame de PCCU (preventivo). Se você estiver menstruada ou usando algum tipo de medicamento intravaginal no período do seu exame, solicitaremos que remarque o exame para 1 a 3 dias depois.

Riscos associados com o estudo

Os procedimentos do estudo trazem risco e desconforto mínimos a você, uma vez que não interferem com a sua atividade física ou intelectual de rotina. Entretanto, os riscos e desconfortos em potencial deste estudo dizem respeito às etapas próprias aos procedimentos do exame de PCCU (preventivo) que serão realizados rotineiramente nesta unidade de saúde. Além disso, a própria coleta das suas informações íntimas pelos entrevistadores poderia trazer algum constrangimento, podendo tais informações ser divulgadas, identificando a participante e ferindo a confidencialidade das respostas. Porém tais riscos serão contornados com a utilização de equipamento e materiais descartáveis para a coleta de todo o material biológico, trazendo risco mínimo tanto para o examinador como para você, sendo que a entrevista será individualizada e em sala reservada, com a utilização de formulários identificados apenas com o seu número de registro na unidade de saúde, garantindo assim seu anonimato e a confidencialidade de suas respostas.

Benefícios do estudo

Serão fornecidos integralmente a você os resultados dos exames citopatológico, histopatológico e de biologia molecular para pesquisa do DNA do HPV, sendo que este último não é fornecido rotineiramente pelos serviços públicos de saúde. Tal procedimento poderá trazer um benefício adicional à você, a fim de que possa tomar os cuidados mais adequados para a prevenção e manejo clínico das lesões uterinas associadas ao HPV. Para a sociedade como um todo, para a ciência e especificamente para a região Norte do país, os benefícios que serão alcançados com o presente estudo têm relevância tanto pela consolidação de grupos de pesquisa que necessitam de apoio para tal, quanto pela integração entre Instituições de Ensino Superior com Unidades de Serviço em Saúde e muito mais pelo impulso no estabelecimento e consolidação de serviços no atendimento de pacientes com lesão cervical associado ao HPV. A aquisição de conhecimentos da evolução e manejo clínico e laboratorial, bem como os aspectos epidemiológicos concernentes à distribuição dos genótipos de HPV em mulheres atendidas em uma unidade de referência de Belém do Pará e sua relação com as lesões cervicais, preencherá lacunas até então presentes nos dados acerca dessas morbidades na Região Norte. Por fim, resultados poderão ser utilizados em aplicações práticas no manejo da infecção pelo HPV, fomentando o planejamento de políticas públicas de combate e acompanhamento da infecção pelo HPV e conseqüentemente das lesões uterinas a ele associadas, com recomendações encaminhadas à Coordenação Nacional de Saúde da Mulher do Ministério da Saúde, bem como às esferas estaduais e municipais de saúde.

GARANTIAS

Asseguro que sua identidade será mantida em segredo e que você poderá fazer qualquer pergunta sobre o estudo. Apesar de apreciarmos o seu apoio contínuo, você tem direito de retirar-se do estudo quando quiser e não estará obrigada a ser submetida a outro exame do colo de útero com colheita de amostras. Além disso, sua participação não envolverá nenhum custo para você. Se você tiver alguma dúvida, por favor, entre em contato com a autora do estudo: **Profª Msc Denise da Silva Pinto**, na Clínica Escola de Fisioterapia do Centro Universitário do Pará - CESUPA, Travessa João Balbi, nº 1327, Fone: 3246 – 3280 / Cel: 8151-0354.

Consentimento Livre e Esclarecido

Os objetivos e procedimentos deste estudo foram explicados de forma clara e eu li e compreendi a informação fornecida. Concordo em fazer parte do estudo. Entendo que tenho o direito a não tomar parte no estudo e que posso retirar-me dele quando quiser e por qualquer motivo, sem que por isso haja conseqüências na atenção a minha saúde, presente ou futura, e o atendimento que recebo de meu prestador de saúde. Fui informada sobre meu direito de acessar e pedir que meus dados pessoais sejam corrigidos.

Eu, (Nome completo) _____, por este meio e de livre e espontânea vontade, dou o meu consentimento para participar deste estudo.

Assinatura da participante: _____

Data: _____ Hora: _____

Consentimento dos responsáveis (menores de 18 anos)

O presente estudo foi-me explicado de forma clara e eu li e compreendi a informação fornecida. Concordo que a menor pela qual sou responsável faça parte do estudo. Entendo que ela tem o direito de não tomar parte no estudo e de retirar-se dele quando quiser e por qualquer motivo, sem que por isso haja conseqüências para a atenção a sua saúde, presente ou futura, e para o atendimento que ela recebe de seu prestador de saúde. Fui informado sobre seu direito de acessar e pedir que seus dados pessoais sejam corrigidos.

Eu, (nome completo do responsável legal) _____, por este meio e de livre e espontânea vontade, dou o meu consentimento para que a menor, (nome completo da menor) _____ participe deste estudo.

Assinatura do responsável legal: _____

Grau de relação/parentesco com a participante: _____

Data: _____ Hora: _____

Assinatura do entrevistador: _____

Data: _____ Hora: _____

Assinatura da pesquisadora responsável: _____

Data: _____ Hora: _____

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Amostra de Tucuruí – PA

Título do Estudo: Aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares da infecção genital pelo *Papilomavirus humano* (HPV).

Este documento deverá ser apresentado em sua totalidade ao indivíduo/paciente; nenhuma página ou seção deverá ser omitida. O conteúdo do documento deverá ser explicado verbalmente à participante.

Introdução

Este documento lhe dará [ou a seu responsável legal, quando menor de 18 anos] as informações necessárias para ajudá-la a decidir se você deseja participar ou não deste estudo. Ele permitirá uma compreensão completa, mas simples, acerca das razões científicas deste estudo, bem como sobre suas garantias e responsabilidades no caso de decidir participar do mesmo.

Objetivo do estudo

Este estudo tem a intenção de analisar os aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares da infecção genital pelo *Papilomavirus humano* (HPV) entre mulheres atendidas em Unidades Públicas de Saúde do Município de Tucuruí - PA, para que possamos fornecer informações mais precisas e regionais para programas de prevenção e tratamento das lesões do colo do útero relacionadas ao HPV.

Participação no Estudo

Caso você decida participar deste estudo, todos os procedimentos serão realizados durante a sua consulta de rotina para a realização do seu PCCU (preventivo) nesta unidade de saúde, sendo que o primeiro passo será uma entrevista privada com um entrevistador que lhe explicará [e para seu responsável legal, quando menor de 18 anos] o estudo detalhadamente. Você deverá [e seu responsável legal, quando menor de 18 anos] antes consentir com a sua participação no estudo.

Pediremos que você responda a um formulário contendo perguntas sobre dados pessoais tais como: escolaridade, hábitos, história reprodutiva, sexual e anticoncepcional, e algumas informações ginecológicas.

Pediremos que você responda a um entrevistador que lhe fará cada pergunta do formulário pausadamente, dando-lhe tempo para as respostas, e caso você não compreenda a pergunta, esta será repetida e explicada até seu completo entendimento. Sua entrevista será realizada de maneira privada, sendo que suas respostas não serão reveladas a ninguém [nem ao seu responsável legal, quando menor de 18 anos].

Posteriormente, durante o seu exame ginecológico de rotina que será realizado normalmente por um médico ou técnico da unidade de saúde, serão realizados os seguintes procedimentos:

- A verificação de alguma anormalidade clínica no colo do seu útero;
- A retirada de uma porção de muco do colo do seu útero com uma escovinha plástica para a realização do exame de citologia cervical (*Papanicolaou*) e um exame de DNA para pesquisa de HPV, a fim de saber se você possui o HPV e o tipo;
- A inspeção visual do seu colo uterino com ácido acético a 2% ou 5% (IVA) e a colposcopia (fotografia do colo do útero), quando indicado pelo médico;

Após estes procedimentos, a amostra coletada durante o seu exame ginecológico serão analisadas e testadas por técnicos especializados em laboratórios autorizados por esta unidade de saúde e pelos laboratórios do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará. O médico desta unidade de saúde lhe informará o resultado do seu exame ginecológico, sendo também informado o resultado do seu exame para a pesquisa do DNA do HPV. Caso o resultado destes exames apresente alguma alteração, o médico desta unidade de saúde lhe explicará o significado deste resultado e você será encaminhada para um ginecologista para um acompanhamento mais adequado.

É importante notar que você não deverá ter relações sexuais nas 24 horas prévias ao exame de PCCU (preventivo). Se você estiver menstruada ou usando algum tipo de medicamento intravaginal no período do seu exame, solicitaremos que remarque o exame para 1 a 3 dias depois.

Riscos associados com o estudo

Os procedimentos do estudo trazem risco e desconforto mínimos a você, uma vez que não interferem com a sua atividade física ou intelectual de rotina. Entretanto, os riscos e desconfortos em potencial deste estudo dizem respeito às etapas próprias aos procedimentos do exame de PCCU (preventivo) que serão realizados rotineiramente nesta unidade de saúde. Além disso, a própria coleta das suas informações íntimas pelos entrevistadores poderia trazer algum constrangimento, podendo tais informações ser divulgadas, identificando a participante e ferindo a confidencialidade das respostas. Porém tais riscos serão contornados com a utilização de equipamento e materiais descartáveis para a coleta de todo o material biológico, trazendo risco mínimo tanto para o examinador como para você, sendo que a entrevista será individualizada e em sala reservada, com a utilização de formulários identificados apenas com o seu número de registro na unidade de saúde, garantindo assim seu anonimato e a confidencialidade de suas respostas.

Benefícios do estudo

Serão fornecidos integralmente a você os resultados dos exames citopatológico, histopatológico (quando realizado) e de biologia molecular para pesquisa do DNA do HPV, sendo que este último não é fornecido rotineiramente pelos serviços públicos de saúde. Tal procedimento poderá trazer um benefício adicional a você, a fim de que possa tomar os cuidados mais adequados para a prevenção e manejo clínico das lesões uterinas associadas ao HPV. Para a sociedade como um todo, para a ciência e especificamente para a região Norte do país, os benefícios que serão alcançados com o presente estudo têm relevância tanto pela consolidação de grupos de pesquisa que necessitam de apoio para tal, quanto pela integração entre Instituições de Ensino Superior com Unidades de Serviço em Saúde e muito mais pelo impulso no estabelecimento e consolidação de serviços no atendimento de pacientes com lesão cervical associado ao HPV. A aquisição de conhecimentos da evolução e manejo clínico e laboratorial, bem como os aspectos epidemiológicos concernentes à distribuição dos genótipos de HPV em mulheres atendidas em unidades de saúde de Tucuruí - PA e sua relação com as lesões cervicais, preencherá lacunas até então presentes nos dados acerca dessas morbidades na Região Norte. Por fim, resultados poderão ser utilizados em aplicações práticas no manejo da infecção pelo HPV, fomentando o planejamento de políticas públicas de combate e acompanhamento da infecção pelo HPV e conseqüentemente das lesões uterinas a ele associadas, com recomendações encaminhadas à Coordenação Nacional de Saúde da Mulher do Ministério da Saúde, bem como às esferas estaduais e municipais de saúde

GARANTIAS

Asseguro que sua identidade será mantida em segredo e que você poderá fazer qualquer pergunta sobre o estudo. Apesar de apreciarmos o seu apoio contínuo, você tem direito de retirar-se do estudo quando quiser e não estará obrigada a ser submetida a outro exame do colo de útero com colheita de amostras. Além disso, sua participação não envolverá nenhum custo para você. Se você tiver alguma dúvida, por favor, entre em contato com a autora do estudo: **Prof.ª MSc. DENISE DA SILVA PINTO**, na Clínica Escola de Fisioterapia do Centro Universitário do Pará - CESUPA, Travessa João Balbi, nº 1327, Fone: 3246 – 3280 / Cel: 8151-0354.

Consentimento Livre e Esclarecido

Os objetivos e procedimentos deste estudo foram explicados de forma clara e eu li e compreendi a informação fornecida. Concordo em fazer parte do estudo. Entendo que tenho o direito a não tomar parte no estudo e que posso retirar-me dele quando quiser e por qualquer motivo, sem que por isso haja conseqüências na atenção a minha saúde, presente ou futura, e o atendimento que recebo de meu prestador de saúde. Fui informada sobre meu direito de acessar e pedir que meus dados pessoais sejam corrigidos.

Eu, (Nome completo) _____, por este meio e de livre e espontânea vontade, dou o meu consentimento para participar deste estudo.

Assinatura da participante: _____

Data: _____ Hora: _____

Consentimento dos responsáveis (menores de 18 anos)

O presente estudo foi-me explicado de forma clara e eu li e compreendi a informação fornecida. Concordo que a menor pela qual sou responsável faça parte do estudo. Entendo que ela tem o direito de não tomar parte no estudo e de retirar-se dele quando quiser e por qualquer motivo, sem que por isso haja conseqüências para a atenção a sua saúde, presente ou futura, e para o atendimento que ela recebe de seu prestador de saúde. Fui informado sobre seu direito de acessar e pedir que seus dados pessoais sejam corrigidos.

Eu, (nome completo do responsável legal) _____, por este meio e de livre e espontânea vontade, dou o meu consentimento para que a menor, (nome completo da menor) _____ participe deste estudo.

Assinatura do responsável legal: _____

Grau de relação/parentesco com a participante: _____

Data: _____ Hora: _____

Assinatura do entrevistador: _____

Data: _____ Hora: _____

Assinatura da pesquisadora responsável: _____

Data: _____ Hora: _____

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. **Protocolo:** Nº 171/2005-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** INFECÇÃO PELO HPV E CÂNCER CERVICAL: CORRELAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E FATORES DE RISCO EM POPULAÇÕES DISTINTAS DA AMAZÔNIA BRASILEIRA.
3. **Pesquisador Responsável:** Maria Paula Cruz Schneider.
4. **Instituição / Unidade:** CCB/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 10/12/2005.
6. **Data do Parecer:** 26/01/2006.

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela durante a reunião realizada no dia 26/01/2006. Considerando que foram atendidas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS, manifestou-se pela aprovação do parecer do relator.

Parecer: **APROVADO**

Belém, 26 de janeiro de 2006.


Profª Maria da Conceição Nascimento Pinheiro
Coordenadora do CEP-NMT/UFPA.