



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

ANA CARLA ARAÚJO CAMPOS

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO GENITAL PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM ADOLESCENTES DA REGIÃO
METROPOLITANA DE BELÉM**

BELÉM

2012

ANA CARLA ARAÚJO CAMPOS

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO GENITAL PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM ADOLESCENTES DA REGIÃO
METROPOLITANA DE BELÉM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais pelo Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Dra. Hellen Thais Fuzii.

BELÉM

2012

**Dados Internacionais de Catalogação-na- Publicação (CIP) –
Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, Belém-PA**

Campos, Ana Carla Araújo.

Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) em adolescentes da região metropolitana de Belém / Ana Carla Araújo Campos; orientadora, Hellen Thais Fuzii. – 2012.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2012.

1. Papilomavírus. 2. Epidemiologia. 3. Adolescentes - Doenças. I. Fuzii, Hellen Thais, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 616.911



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

ANA CARLA ARAÚJO CAMPOS

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO GENITAL PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM ADOLESCENTES DA REGIÃO
METROPOLITANA DE BELÉM**

Dissertação de Mestrado apresentada para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Aprovada em:
Conceito:

Banca Examinadora

Profa. Dra. Hellen Thais Fuzii
Orientadora - NMT/UFPA

Profa. Dra. Fabíola Elizabeth Villanova
Membro - NMT/UFPA

Profa. Dra. Esther Iris Christina Freifrau von Ledebur
Membro – NMT/ UFPA

Profa. Dra. Nara Macedo Botelho
Membro – ICS/UFPA

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

À minha mãe, *Ana Maria (in memoriam)*,
Aos meus filhos *Daniel e Camila* e
Ao meu esposo *Marcelo*
pelo apoio que sempre me deram
em todos os meus projetos.

AGRADECIMENTOS

À minha estimada orientadora, *Profa. Dra. Hellen Fuzii*, pela paciência ao conduzir-me pelo caminho do aprendizado nem sempre fácil, pela competência e seriedade dedicada ao seu trabalho, pelo profundo conhecimento da imunologia que compartilhou comigo em todas as etapas desta dissertação e, sobretudo pelo incentivo, amizade, confidencialidade e suporte emocional que muitas vezes precisei e não me foram negados por ela, meus agradecimentos especiais, por ser essa pessoa admirável.

A toda equipe do Laboratório de Imunopatologia do Núcleo de Medicina Tropical – UFPA coordenada pela *Profa. Dra. Hellen Fuzii*, pelo grande apoio no isolamento e tipagem do DNA de HPV das amostras coletadas.

A todos os professores que ministraram as disciplinas do programa, pelos preciosos ensinamentos e dedicação do tempo dispensado.

Aos funcionários do Núcleo de Medicina Tropical, secretárias, serventes e porteiros, pela colaboração e paciência.

À coordenação da Unidade de Referência Materno-Infantil e Adolescente - UREMIA pela autorização da pesquisa, por disponibilizar espaço físico, funcionários e material para coleta das amostras.

Aos funcionários da UREMIA que cordialmente colaboraram no encaminhamento das adolescentes, para coleta das amostras.

Às adolescentes, fundamentais para realização desta pesquisa, que aceitaram participar, e pacientemente responderam ao questionário epidemiológico.

Aos queridos colegas mestrandos de 2010, em especial à *Juliana Amaral, Romero Assef, Milene Silveira, Carlos Albério, Danille Lima e George Dias* pelo apoio e momentos de descontração, tão necessários para suportarmos as pressões do trabalho.

Aos meus familiares, marido e filhos, pelo apoio e paciência nas horas difíceis, quando o stress era tão grande a ponto de quase desistir.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram nesta pesquisa, meu muito obrigado.

“Se, na verdade, não estou no mundo para simplesmente a ele me adaptar, mas para transformá-lo; se não é possível mudá-lo sem certo sonho ou projeto de mundo, devo usar toda possibilidade que tenha para não apenas falar de minha utopia, mas participar de práticas com ela coerentes.”

Paulo Freire

RESUMO

A adolescência é um período de vida da mulher marcado por transformações biológicas e psicológicas que influenciam intensamente sua saúde futura. Essas mulheres são mais suscetíveis às DST. A infecção pelo HPV é uma das DST mais frequentes, sendo importante avaliar a sua prevalência, devido sua ligação com o câncer uterino. Este estudo avaliou a prevalência da infecção genital por HPV na população adolescente do sexo feminino em Belém. Estes dados foram correlacionados com fatores sócio demográficos, comportamentais e reprodutivos. Foi realizado um estudo transversal entre agosto de 2009 e agosto de 2011, com 134 mulheres entre 13 e 19 anos que procuraram a Unidade Materno-Infantil e Adolescente de Belém para exame de rastreamento do câncer do colo do útero. As pacientes selecionadas responderam a um questionário sobre os dados sócio demográficos, comportamentais e reprodutivos. Foi realizada coleta de material cervicovaginal para citologia convencional e escovado cervical para detecção de DNA-HPV por técnica da reação em cadeia de polimerase (PCR). A associação da infecção por HPV e fatores de risco selecionados foi avaliada por meio do teste do Qui-quadrado (χ^2) e/ou exato de Fisher, todos com um nível alfa de significância de 0,05. A infecção genital pelo *Papillomavirus humano* apresentou a prevalência de 22%, sendo o HPV 58 o mais prevalente com 31% e o HPV 11 o menos comum com 3,4%. Entre as adolescentes 51,7% apresentaram infecção por outros tipos de HPV não incluídos na vacina quadrivalente (6, 11, 16 e 18), e 76,2% apresentavam infecção por pelo menos um tipo de HPV do grupo de alto risco. Foram encontradas alterações citológicas em 6,2% dos esfregaços cervicais. Os fatores de risco associados à infecção genital por HPV encontrados neste estudo foram escolaridade superior a oito anos, coitarca com idade maior que 14 anos, uso de anticoncepcional oral por mais de um ano, uso atual de anticoncepcional oral, gravidez com 14 anos ou menos e achado citológico anormal. Este estudo evidenciou o predomínio de HPV de alto risco não imunoprevenível nas amostras cervicais, demonstrando a necessidade de novas políticas de prevenção primária e secundária, que envolvam as adolescentes através de discussão e orientação motivando-as a participar ativamente na promoção da própria saúde.

Palavras chaves: Epidemiologia. HPV. Genital. Adolescentes. Belém-Pará.

SUMMARY

Adolescence is a period of a woman's life marked by biological and psychological transformations that intensely influence future health. These women are more susceptible to STD. HPV infection is one of the most frequent STD, it is important to evaluate its prevalence because its link to uterine cancer. This study evaluated the prevalence of the HPV genital infection in the adolescent female population in Belém. These data were correlate to sociodemographic factors including social conduct, and reproductive behavior. A transversal study was conducted between August 2009 and August 2011 with 134 women between 13 and 19 years of age who visited the Maternal Unit for Children and Adolescents of Belém for Pap screening tests. The selected patients answered a questionnaire on sociodemographic data, behavioral and reproductive. Cervicovaginal material was collected for conventional cytology and for DNA HPV test by polymerase chain reaction (PCR) technique. The association of HPV infection and selected risk factors was assessed using the chi-square 2χ and/or the Fisher exact test, all with an alpha level of 0.05. The HPV genital infection had a prevalence of 22%, HPV 58 being the most prevalent with 31% and the least common HPV 11 with 3.4%. Among the HPV positive adolescents, there were 51% HPV infections that were not included in the quadrivalent vaccine (6, 11, 6, and 18). 72,2% had infection with at least one of the HPVs in the high risk group. There were cytological changes in 6.2% of pap smears. Risk factors associated with genital HPV infection in this study were schooled for more than eight years, with first sexual intercourse after 14 years, use of oral contraceptives for more than a year, and current use of oral contraceptives, pregnancy at 14 years or less, and abnormal cytological findings. The study results showed the prevalence of high risk HPV in non-immune-preventable cervical samples, demonstrates the need for new policies for primary and secondary prevention involving adolescents through instruction and guidance thus motivating them to actively participate in promoting their own health.

Keywords: Epidemiology. HPV. Genital. Adolescents. Belém-Pará.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1 Tipos mais comuns de HPV em lesões da pele e mucosa anogenital...	20
QUADRO 2 Classificação citológica brasileira (2006), baseada no sistema Bethesda (2001).....	44
FIGURA 1 Representação esquemática do genoma do HPV e função dos principais genes.	21
FIGURA 2 Representação esquemática do ciclo de vida do HPV.	24
FIGURA 3 Tipos de junção escamocolunar (JEC).	26
FIGURA 4 Os diversos mecanismos de atividade antiviral na imunidade inata.	27
FIGURA 5 Subpopulações das células T CD4+ e principais citocinas produzidas. ..	28
FIGURA 6 Esquema representativo da história natural da neoplasia cervical.	30
FIGURA 7 Controle do ciclo celular por supressores de tumor e oncogenes.	32
FIGURA 8 Evolução clínica da infecção genital pelo HPV.	34
FIGURA 9 Kit utilizado para coleta de material cervical e endocervical.	41
Figura 10 Prevalência dos tipos de HPV testados de acordo com o achado citológico em adolescentes estudadas (N=29), Belém – PA - 2009 a 2011.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Prevalência da infecção genital por HPV e distribuição dos tipos de HPV detectados nas adolescentes estudadas (N=134), Belém – PA - 2009 a 2011.....	45
Tabela 2 Prevalência de infecção múltipla por tipos de HPV detectados nas adolescentes estudadas (N=134), Belém – PA - 2009 a 2011.....	46
Tabela 3 Distribuição das adolescentes estudadas (N=133) de acordo com as características sócio demográficas selecionadas, Belém – PA - 2009 a 2011.....	47
Tabela 4 Distribuição das adolescentes estudadas (N=133) de acordo com o hábito de fumar e ingerir bebida alcoólica, Belém – PA - 2009 a 2011.....	48
Tabela 5 Distribuição das adolescentes estudadas (N=132) de acordo com comportamento sexual, Belém – PA - 2009 a 2011.....	49
Tabela 6 Distribuição das adolescentes estudadas (N=133) de acordo com as características reprodutivas, Belém – PA - 2009 a 2011.....	50
Tabela 7 Distribuição das adolescentes estudadas (N=131) de acordo com antecedentes ginecológicos, Belém – PA - 2009 a 2011.....	50
Tabela 8 Distribuição das adolescentes estudadas (N=130) quanto ao resultado da citologia, Belém – PA - 2009 a 2011.....	51
Tabela 9 Prevalência da infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=131) conforme características sócio demográficas selecionadas, Belém – PA - 2009 a 2011.....	52
Tabela 10 Prevalência da infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=130) relacionada com o tabagismo e etilismo, Belém – PA - 2009 a 2011.....	52
Tabela 11 Correlação entre comportamento sexual e prevalência da infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=128), Belém – PA - 2009 a 2011.....	53
Tabela 12 Prevalência da infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=131) de acordo com características de anticoncepção e reprodutivas, Belém – PA - 2009 a 2011.....	55

Tabela 13 Prevalência de infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=27) conforme uso de anticoncepcional oral (ACO) e frequência do uso da camisinha, Belém – PA – 2009 a 2011.	55
Tabela 14 Prevalência da infecção pelo HPV em adolescentes estudadas (N=131) conforme antecedentes ginecológicos selecionados, Belém – PA - 2009 a 2011.....	56
Tabela 15 Prevalência da infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=129) de acordo com o resultado da citologia, Belém – PA - 2009 a 2011.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

AGC	Atipias de significado indeterminado em células glandulares
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	Células apresentadoras de antígenos
ASCH	Atipias de significado indeterminado em células escamosas não podendo excluir lesão de alto grau
ASCUS	Atipias de significado indeterminado em células escamosas, possivelmente não neoplásica
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CH	Captura híbrida
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DST	Doença sexualmente transmissível
E	<i>Early region</i> (Região precoce do genoma viral)
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	<i>Papillomavirus humano</i>
HSIL	<i>High grade squamous intraepithelial lesion</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
JEC	Junção escamocolunar
kD	Kilodalton
L	<i>Late region</i> (Região tardia do genoma viral)
LAMS	<i>Latin America Study</i>
LCR	<i>Long Control Region</i> (região controladora longa)
LIE	Lesão intraepitelial escamosa
LSIL	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i>
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
NK	<i>Natural Killer</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i> (Razão de chance)
ORF	<i>Open Reading frame</i> (sequências de leitura aberta)
p105	Promotor viral da região precoce do HPV 18
p53	Gene humano supressor de tumor
p97	Promotor viral da região precoce dos HPV 16 e 31
PCCU	Prevenção do câncer do colo do útero
PCR	Reação em cadeia de polimerase
pRb	Proteína do retinoblastoma
PRO-ONCO	Programa de Oncologia
SESPA	Secretaria Estadual de Saúde do Pará
SIDA	Síndrome da imunodeficiência humana
SISCOLO	Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero
UFPA	Universidade Federal do Pará
UREMIA	Unidade de Referência Materno-Infantil e Adolescente
URR	<i>Upper Regulatory Region</i> (região reguladora <i>upstream</i>)
ZT	Zona de transformação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	JUSTIFICATIVA.....	17
3	OBJETIVO GERAL.....	18
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
4	REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
4.1	PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)	19
4.1.1	Histórico e Taxonomia	19
4.1.2	Morfologia e estrutura viral	20
4.1.3	Ciclo biológico do HPV	22
4.1.4	Patogênese do HPV	25
4.1.5	Carcinogênese do HPV	29
4.1.6	Métodos de diagnóstico	32
4.1.7	Epidemiologia	34
4.2	ADOLESCÊNCIA E HPV	36
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	40
5.1	LOCAL E POPULAÇÃO FONTE:	40
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	40
5.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	40
5.4	COLETA DE DADOS.....	41
5.5	COLETA DE AMOSTRAS	41
5.6	BIOLOGIA MOLECULAR	42
5.7	PCR PARA DETECÇÃO E SUBTIPAGEM DE HPV	42
5.8	CITOPATOLOGIA	43
5.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
6	RESULTADOS.....	45
6.1	PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO GENITAL POR HPV	45
6.2	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	46
6.3	CARACTERÍSTICAS SELECIONADAS E INFECÇÃO GENITAL POR HPV.	51
7	DISCUSSÃO	58

8	CONCLUSÕES	72
	REFERÊNCIAS.....	73
	ANEXOS	80

1 INTRODUÇÃO

A prevalência da infecção pelo *Papilomavirus humano* (HPV) vem aumentando consideravelmente em todo o mundo, e vários fatores são apontados como favorecedores deste evento. Por se tratar de uma doença sexualmente transmissível (DST) é compreensivo que a iniciação sexual precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais e o sexo desprotegido estejam entre os principais fatores que contribuem para tal crescimento. Desta forma conclui-se que a faixa etária em maior risco são os adultos jovens com vida sexualmente ativa, incluindo os adolescentes. Merece atenção especial a população feminina na adolescência, pois diversos estudos concordam que geralmente nessa época ocorre a iniciação sexual e ainda no primeiro ano após a coitarca cerca de 30% dessas adolescentes iram se infectar pelo HPV.

A adolescência é uma fase marcada por comportamentos peculiares que envolvem cultura, costumes, educação e mudanças biológicas próprias desse período de vida. Dentre essas características destaca-se o despertar para sexualidade e uma maior tendência de se expor a riscos como o “sexo desprotegido”. Fato este que contribui para aumento de doenças sexualmente transmissíveis (DST) em geral, nesta etapa da vida. Uma das mais preocupantes DST é a infecção pelo HPV, apontada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o principal fator de risco para o desencadeamento do câncer de colo uterino.

O câncer de colo do útero é a neoplasia maligna com maior potencial de prevenção e cura sem contar com os tumores de pele não melanoma, porém ainda apresenta altas taxas de mortalidade no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento. São esperados 17.540 casos novos de câncer do colo do útero em 2012 no Brasil, com um risco estimado de 17 casos a cada 100 mil mulheres. Na região Norte é o câncer mais incidente sem considerar os tumores de pele não melanoma (24/100 mil). Nas regiões Centro-Oeste (28/100 mil) e Nordeste (18/100 mil) ocupa a segunda posição mais frequente, na região Sudeste (15/100 mil), a terceira, e na região Sul (14/100 mil), a quarta posição (INCA, 2011a). Considerando que o câncer do colo uterino é uma das causas mais importantes de morbimortalidade feminina, um dos grandes desafios dos países em desenvolvimento é ampliar e aprimorar os programas de prevenção e detecção precoce das lesões precursoras dessa neoplasia. O Programa Nacional de Controle

do Câncer desenvolvido e implantado pelo Ministério da Saúde (MS) entre 1972 e 1975 foi uma das primeiras iniciativas governamentais para enfrentamento do câncer no país, e dava destaque ao rastreamento do câncer do colo do útero. Desde então diversas estratégias foram implantadas e aprimoradas no âmbito nacional, em 1986 o Programa de Oncologia (PRO-ONCO) visava identificar as ações necessárias para expansão do controle dessa neoplasia, sendo sua maior contribuição, a elaboração do “Consenso sobre a periodicidade e faixa etária no exame de prevenção do câncer cervical”. Em 1988, com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) as ações foram expandidas para todo o país como “Programa Nacional de Controle do câncer do colo do útero – Viva Mulher”, que mais tarde, em 1998 se transformou no “Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do Útero” coordenado pelo INCA (Instituto Nacional de Câncer), sendo neste mesmo ano instituído o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) para monitorar e gerenciar as ações nacionais de combate a essa neoplasia. Apesar das diversas estratégias desenvolvidas desde então pelo MS e INCA, ainda é um desafio reduzir a mortalidade por esse câncer no país, em especial na região norte com altas taxas de óbito por câncer do colo útero.

Atualmente no Brasil, o programa de detecção do câncer do colo do útero é direcionado para mulheres com vida sexual iniciada a partir de 25 anos, não abrangendo as adolescentes. O programa de detecção das lesões precursoras do câncer do colo do útero é fornecido pelo Sistema Único de Saúde, nas redes de atenção básica, porém por questões territoriais, políticas e culturais, na Região Norte infelizmente não alcança todas as mulheres com requisitos para o exame, o que contribui para aumentar a incidência desse câncer na região. As adolescentes não são foco de atenção, porque a incidência de câncer não é relevante nessa faixa etária. Porém diversos estudos de prevalência apontam a adolescência como época de infecção pelo vírus HPV, demonstrando alta prevalência nessa população. Isto por si só, já justifica a inclusão dessas jovens nos programas de rastreamento do câncer do colo do útero, se não com o objetivo de detecção das lesões precursoras do câncer do colo do útero, raras nesta faixa etária, ao menos como prevenção primária com inclusão dessas jovens em campanhas de educação sexual, propondo mudanças nesse cenário e chamando atenção das políticas de saúde pública para este fato.

2 JUSTIFICATIVA

É necessário um maior conhecimento da prevalência de infecção genital pelo HPV em adolescentes, especialmente na Região Norte onde se encontra a maior incidência de câncer do colo do útero no Brasil, para se desenvolver estratégias de prevenção ampla e efetiva nesta população. É nessa época da vida da mulher que em geral ocorre o contato com o HPV, principal fator de risco para o câncer do colo do útero. Muito já se avançou na detecção precoce do câncer cervical no Brasil. Na década de 1990, 70% dos casos diagnosticados eram de doença invasiva, ou seja, o estágio mais agressivo da doença. Atualmente 44% dos casos são de lesão precursora do câncer, chamada *in situ*, onde a lesão é localizada (INCA, 2011) e tem melhor prognóstico com chance de 100% de cura se o tratamento for adequado. Mas, apesar de todos esses avanços ainda é alta a incidência de diagnóstico tardio e mortalidade por câncer do colo do útero em países em desenvolvimento como o Brasil. O advento da vacina para quatro tipos de HPV, dois de baixo risco (HPV 6 e HPV 11) e dois de alto risco oncogênico (HPV 16 e HPV 18), trás nova perspectiva na prevenção primária e secundária desse tipo de câncer. E tem como principal público alvo as mulheres jovens, incluindo as pré-adolescentes e adolescentes, porém ainda demora a se atingir uma ampla cobertura vacinal nessas jovens, devido à vacina para HPV não ser disponibilizada pelo setor público de saúde e ainda ter alto custo financeiro. Sendo por este motivo, importante a realização de estudos nessas jovens para conhecimento dos fatores associados à infecção pelo HPV nesta população, e através de medidas preventivas, rastreamento e manejo adequado de cada caso possa se reduzir a incidência de câncer nesta região.

3 OBJETIVO GERAL

Correlacionar os fatores sociais e comportamentais com a prevalência de HPV na população feminina adolescente atendida na Unidade de Referência Materno Infantil, que atende jovens da região metropolitana de Belém.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a prevalência de infecção genital pelo HPV em amostras cervicais na população feminina adolescente atendida na Unidade de Referência Materno Infantil.
- Avaliar as possíveis associações entre os fatores sociais, comportamentais e reprodutivos, da população feminina adolescente estudada, com a prevalência de infecção genital pelo HPV.
- Avaliar a prevalência dos tipos de HPV de baixo risco 6 e 11, e HPV de alto risco 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58 nas amostras positivas.
- Correlacionar a prevalência de HPV com os achados citológicos das adolescentes estudadas.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

4.1.1 Histórico e Taxonomia

Desde a antiguidade existe o conhecimento das verrugas palmares, plantares e genitais, porém somente no século XX foi descoberto que eram causadas por vírus. O uso da microscopia eletrônica a partir de 1930 possibilitou grandes avanços na área da virologia. Em 1950, Maurice Strauss e colaboradores identificaram o HPV como agente causador das verrugas (GARFIELD, 1980). Em 1980, o isolamento de tipos específicos de HPV em biópsias de câncer cervical abriu o caminho para estudos detalhados do papel desses vírus nos cânceres genitais (ZUR HAUSEN, 1996).

Os Papilomavirus são vírus de DNA de fita dupla que pertencem à família *Papillomaviridae*, gênero *Papillomavirus*. Dentre as espécies deste gênero está o HPV. Existem mais de 100 tipos de HPV descritos na literatura. Entretanto, há outros tipos cuja identificação ainda é incerta (CAMARA et al., 2003).

A classificação dos diferentes tipos de HPV é baseada nas diferenças do genoma do vírus, mais precisamente na sequência de nucleotídeos do gene L1 do HPV, por isso diz-se genótipos e não sorótipos. Para ser considerado um tipo específico a diferença deve ser de no mínimo 10% em relação aos outros HPV, uma diferença menor que 2% indicam variação e diferenças entre 2% e 10% representam um subtipo. À medida que diferentes tipos de HPV foram sendo descobertos, receberam números sequenciais como, por exemplo: HPV-6, HPV-11, HPV-16 e HPV-18 (CAMARA et al., 2003). Esta classificação genômica guarda relação com o tropismo do vírus por um determinado tipo de epitélio e com as lesões por ele desencadeadas (QUADRO 1).

Tipos de lesões	Tipos mais comuns de HPV
<i>Benignas da pele</i>	1, 2, 3, 4, 10
<i>Benignas da mucosa anogenital</i>	6, 11, 40, 42, 43, 44, 53 56, 66, 68
<i>Malignas da mucosa anogenital</i>	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58

QUADRO 1 Tipos mais comuns de HPV em lesões da pele e mucosa anogenital.

Fonte: modificado de DOORBAR, J.; STERLING, J.C., 2001

4.1.2 Morfologia e estrutura viral

Os HPV são pequenos vírus não envelopados de 52nm a 55nm. O genoma é formado por uma única molécula de DNA circular de fita dupla com aproximadamente 8.000 pares de bases (pb) e seu capsídeo é formado por 72 capsômeros dispostos em forma icosaédrica. O capsídeo é formado por duas proteínas estruturais: a proteína de capsídeo maior (L1), de 55 kD (kilodalton) de tamanho e, que representa 80% da proteína total viral e a proteína menor (L2) de peso molecular de 70 kD (ROSENBLATT et al., 2005).

A comparação das sequências de DNA de diferentes tipos de HPV revelou notável conservação na organização genômica. Todos os genomas de HPV têm sequências de leitura aberta (*open reading frames* - ORF) que estão localizados na mesma fita de DNA, sendo oito aproximadamente e está dividido em duas regiões de codificação, denominadas precoces (E) e tardia (L) e uma terceira região regulatória (da região E) LCR (do inglês, *Long Control Region*), também conhecida como URR (do inglês, *Upper Regulatory Region*) localizada entre L1 e E6 (STOLER, 2003). Seu comprimento é variável entre os diferentes genomas de HPV, variando de 650 a 900 nucleotídeos (GHITTONI, 2011).

Na região reguladora LCR ficam localizados os genes reguladores e iniciadores da replicação viral, a região precoce ou E (do inglês, *early*), é constituída pelas ORF E1, E2, E4, E5, E6 e E7, envolvidos na replicação viral, no controle da transcrição e na oncogênese, e a região denominada tardia L (do inglês, *late*), codifica as proteínas L1 e L2 do capsídeo viral (CAVALCANTI E CARESTIATO, 2006) (Fig. 1). O gene L1 é altamente conservado entre os diferentes tipos de HPV, enquanto o gene L2 é menos conservado, apresentando mais sequências variáveis (BURD, 2003).

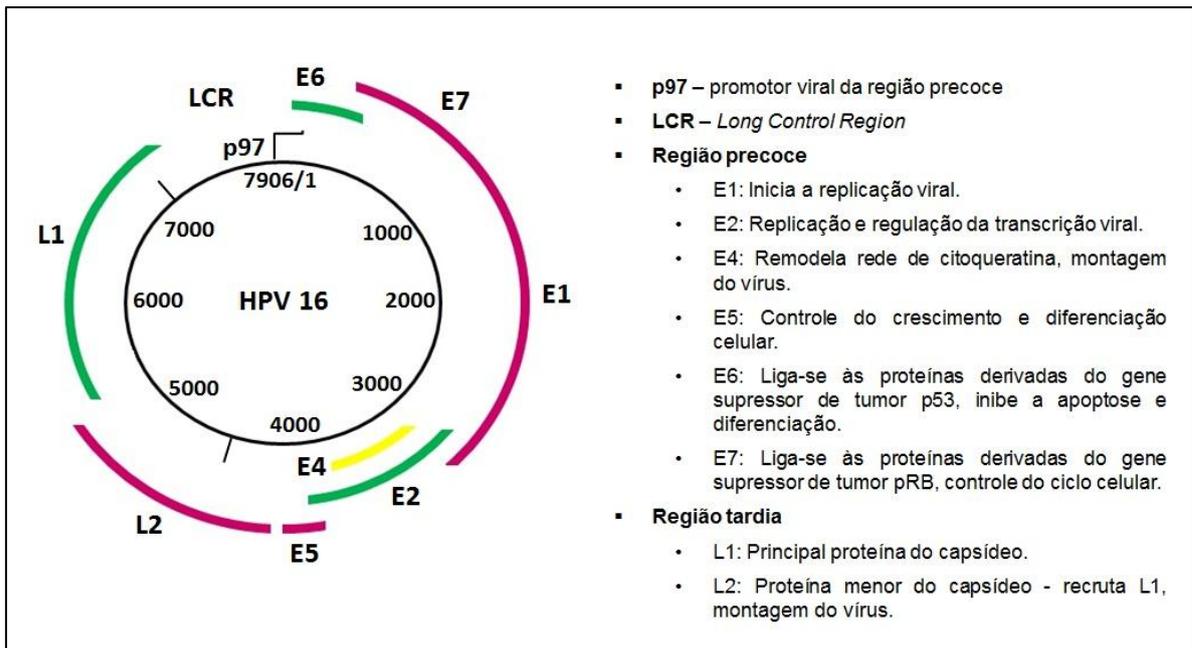


FIGURA 1 Representação esquemática do genoma do HPV e função dos principais genes.

Fonte: www.medscape.com (modificada).

Nos HPV de alto risco as transcrições são iniciadas por promotores virais da região E, que codificam as proteínas virais precoces expressas antes da replicação produtiva viral. Nos HPV-16 e HPV-31 este promotor é conhecido como p97, enquanto que no HPV-18 é referida como p105. As proteínas E1 e E2 são as primeiras a se expressarem e formam um complexo em torno da origem da replicação. A proteína E1 é uma helicase essencial para replicação viral e transcrição gênica. E2 é responsável pelo controle da expressão das proteínas E6 e E7, estando envolvida na repressão do promotor viral precoce, controlando o mecanismo de replicação. Em níveis baixos E2 liga suas sequências de reconhecimento e ativa o promotor precoce enquanto em concentrações elevadas reprime a ligação dos fatores de transcrição celular. Essa capacidade de E2 contribui para o controle do número de cópias virais em células indiferenciadas (LONGWORTH E LAIMINS, 2004). A proteína E4 é expressa como proteína de fusão e está envolvida em alterações do citoesqueleto, enquanto a função da proteína E5 não é bem definida (ROSENBLATT et al., 2005).

As proteínas E6 e E7 são altamente conservadas em quase todos os tipos de HPV identificados até essa data (GHITTONI, 2011). Em HPV relacionados ao câncer anogenital os produtos das proteínas E6 e E7 podem formar complexos específicos

com proteínas derivadas de genes supressores de tumor. Os produtos das proteínas E7 de HPV de “alto risco” se ligam às proteínas derivadas do gene supressor de tumor pRB (retinoblastoma) com uma maior afinidade do que os produtos da proteína E7 de HPV de “baixo risco”. Já os produtos da proteína E6 de HPV de “alto risco” podem se associar com as proteínas derivadas do gene p53, outro gene supressor de tumor. A inativação da expressão dos genes pRb e p53 pelas oncoproteínas E7 e E6 do HPV, respectivamente, são passos importantes na carcinogênese cervical associados à outras alterações cromossômicas (MÜNGER, 1992).

4.1.3 Ciclo biológico do HPV

Os HPV são espécie-específicos e exclusivamente epiteliotrópicos, podendo infectar células da camada basal tanto dos epitélios da pele quanto dos epitélios de mucosas que recobrem a boca, garganta, trato respiratório e trato anogenital (CAVALCANTI E CARESTIATO, 2006). O ciclo de reprodução está ligado a diferenciação celular e tem início nas células pouco diferenciadas com atividade mitótica da camada basal da epiderme, em decorrência da abrasão e micro lesões da pele ou mucosa. A entrada do HPV na célula hospedeira ocorre pela ligação da partícula viral a um receptor de superfície celular específico. A dinâmica da interação do HPV com a superfície celular durante os estágios iniciais da infecção não são completamente entendidos e os mecanismos de entrada e as moléculas envolvidas são contraditórias e ainda um assunto de debate científico (HORVATH et al., 2010). Têm sido apontado como provável receptor para entrada do HPV nas células epiteliais, uma proteína chamada integrina $\alpha 6 \beta 4$ e os proteoglicanos (sulfato de heparina), porém é questionável se são suficientes para permitir a entrada do vírus na célula (SOUTO et al., 2005). Ao penetrar na célula o vírion perde seu capsídeo e expõe seu DNA à ação de enzimas nucleares favorecendo a expressão dos genes virais (CAMARA et al., 2003). O genoma do HPV pode ficar no interior do núcleo das células da camada basal, sob a forma circular, não integrado ao genoma celular, chamada forma episomal, onde se reproduzem em sincronia com o DNA da célula, com expressão gênica controlada (DOORBAR, 2006). A infecção destas células pelo HPV leva à ativação de uma cascata de expressão de genes virais que resulta na produção de aproximadamente 20 a 100 cópias extracromossômicas de DNA viral por célula (LONGWORTH E LAIMINS, 2004). Na camada proliferativa o vírus pode

se replicar e expressar suas proteínas precoces. Porém, a síntese de proteínas do capsídeo e a montagem de partículas virais, só ocorre nas células mais diferenciadas (ROSA et al., 2009). As proteínas precoces E1 e E2 de HPV são as primeiras a serem transcritas na camada basal do epitélio. O produto da proteína E1, uma fosfoproteína nuclear de 68 kDa com atividade ATPase e DNA helicase, liga-se na origem de replicação do DNA viral sendo essencial para a replicação do papilomavírus. O produto codificado pela proteína E2 é um fator que regula a transcrição dos oncogenes E6 e E7 (SOUTO et al., 2005). Durante os estágios precoces da infecção viral, a proteína E2 exerce uma regulação negativa sob a transcrição de E6 e E7 resultando na liberação das proteínas p53 e pRB, permitindo assim a continuação do processo normal de diferenciação celular (CAVALCANTI E CARESTIATO, 2006). O produto da proteína E4 induz o colapso da rede de citoqueratina da célula, indicando um possível papel facilitador na saída do vírus (ROBERTS et al., 1994), resultando no aspecto típico das células infectadas pelo HPV também chamadas de coilócitos (CAVALCANTI E CARESTIATO, 2006). A transcrição das proteínas tardias L1 e L2 que codificam as proteínas do capsídeo viral ocorre nas células mais diferenciadas propiciando a montagem completa dos vírions e posterior liberação para o meio extracelular. Após a divisão celular, as células filhas migram para o compartimento suprabasal, onde queratinócitos infectados iniciam a diferenciação celular, enquanto as demais células basais contaminadas pelo HPV entram na fase S do ciclo celular, resultando em amplificação da replicação viral (MUÑOZ et al., 2006).

A infecção inicial pelos papilomavírus provoca uma resposta inflamatória mínima, diminuindo a capacidade dos queratinócitos produzirem citocinas e quimiocinas, necessárias para atrair o sistema imunológico adaptativo. No sítio da lesão epitelial ocorre aumento de IL-10 e diminuição das citocinas pró-inflamatórias, conseguindo dessa forma provocar uma infecção persistente de 12 a 18 meses em indivíduos imunocompetentes, tempo necessário para completar o ciclo de diferenciação dos queratinócitos e assim produzir suas próprias partículas virais, pois do contrário a resposta inflamatória dificultaria a sua capacidade de replicação (BURG, 2009).

As diferenças genômicas entre os HPV de alto e baixo risco oncogênicos, acabam por auxiliar no entendimento das ações virais junto ao genoma da célula hospedeira e até justificam as diferenças na capacidade transformante destes

agentes (SOUTO et al., 2005). Os tipos oncogênicos podem se integrar ao genoma da célula hospedeira podendo levar ao processo de malignização. Para que ocorra a integração é necessária a linearização viral, que ocorre geralmente com a ruptura entre os genes que codificam as proteínas E1 e E2 (AIDÉ et al., 2009). Dessa forma, estes genes deixam de ser expressos, levando a uma superexpressão das proteínas virais E6 e E7, fazendo com que a célula infectada entre em divisões sucessivas. Os genes E6 e E7 são considerados os genes de maior poder de transformação do HPV, sendo a expressão desses genes responsável pelo início e a manutenção do processo que culmina no câncer cervical (SOUTO et al., 2005) (Fig. 2).

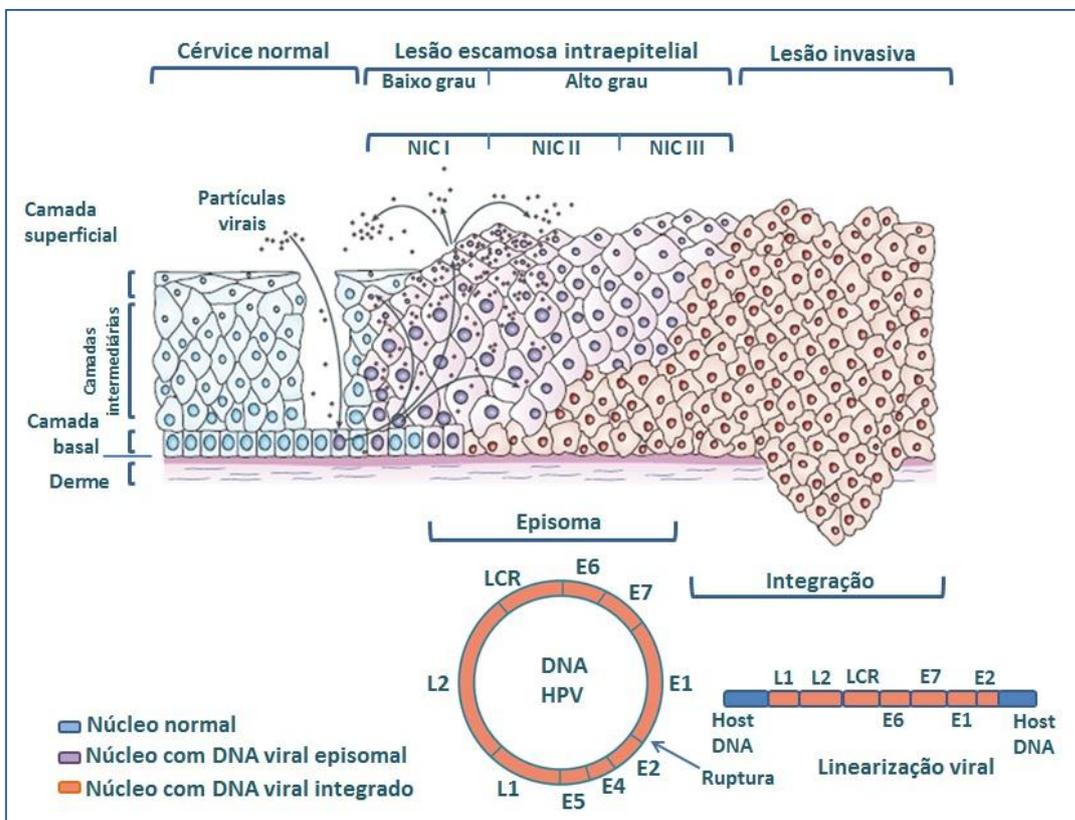


FIGURA 2 Representação esquemática do ciclo de vida do HPV.

Fonte: <http://www.medscape.com/viewarticle/553264> (Modificada).

A atividade supressora tumoral de p53, que normalmente levaria a célula alterada à apoptose, é perdida quando ocorre a ligação da oncoproteína E6, que forma um complexo com a proteína E6-AP (*E6 associated protein ligase*), um membro da família E3 de ubiquitinas ligases, que só se liga à p53 quando está associada à proteína E6 (ROSA et al., 2009). O complexo E6/E6-AP leva à degradação proteolítica da p53 através da via da ubiquitina, diminuindo os níveis de

p53 nas células infectadas (THOMAS E BANKS, 1999). E6, além de reprimir a ação de p53, também induz a atividade da telomerase, uma transcriptase reversa que sintetiza seqüências repetidas de DNA nas extremidades dos cromossomos chamados telômeros (TIM et al., 2011), induzindo a imortalização das células epiteliais. A proteína E7 dos HPV de alto risco liga-se às proteínas da família pRb, desregulando a maquinaria do ciclo celular da célula infectada, principalmente pela indução da transição da fase Go/S (SOUTO et al, 2005). Em condições normais as células não-infectadas que deixam a camada basal e migram para região suprabasal ao se diferenciarem perdem o núcleo. A expressão de E7 de HPV de alto risco leva a uma característica de retenção de núcleos por todas as camadas do epitélio infectado.

4.1.4 Patogênese do HPV

A infecção causada pelo HPV causa diferentes desfeixos, dependendo em grande parte, do tipo de HPV envolvido. Existem cerca de 40 tipos de HPV que infectam a mucosa anogenital, sendo alguns deles de alto risco, como os HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 podendo levar a alterações celulares oncogênicas e outros considerados de baixo risco como os HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 relacionados com condilomas e lesões intraepiteliais de baixo grau. Dentre os de alto risco os mais prevalentes são os tipos de HPV 16 e 18 (MARTINS, 2005). A infecção pelo HPV, ao contrário de outras viroses como o HIV e as hepatites B e C, não é transmitido pelo sangue ou por secreções corpóreas, mas sim pelo contato direto com a pele e as mucosas (AIDÉ et al., 2009).

Na forma clínica condilomatosa as lesões podem ser únicas ou múltiplas, restritas ou difusas e de tamanho variável, localizando-se, mais frequentemente, no homem, na glande, no sulco bálano-prepucial e na região perianal, e na mulher, na vulva, no períneo, na região perianal, na vagina e no colo do útero. Mais raramente podem estar presentes em áreas extragenitais como conjuntivas, mucoso-nasal, oral e laríngea. Dependendo do tamanho e localização anatômica, podem ser dolorosos, friáveis e/ou pruriginosos (M.S., 2011), geralmente associados com o HPV-6 e HPV-11, não oncogênicos. Outras vezes a infecção é latente, com alterações geralmente imperceptíveis e na maioria das mulheres a citologia é normal. Estudos sobre prevalência do HPV permitem afirmar que o contágio ocorre no início da vida sexual, na adolescência ou em torno dos 20 anos.

Fatores como suscetibilidade genética, tabagismo e cervicite, entre outros, estão envolvidos na transformação maligna do colo uterino além da infecção pelo HPV de alto risco. Geralmente as lesões malignas do colo uterino associadas a infecção persistente por HPV ocorrem na zona de transformação (ZT), área metaplásica do epitélio escamoso situada entre os epitélios colunar e epitélio estratificado pavimentoso original, cuja características específicas facilitam o desenvolvimento do câncer cervical (GHITTONI, 2011). Em geral nas pacientes jovens a junção escamocolunar (JEC), ponto em que o epitélio escamoso se junta ao colunar, se encontra completamente ectocervical, devido ao estímulo hormonal, levando à exteriorização do epitélio colunar (ectrópio). Esta condição anatômica da JEC nas jovens aumenta a exposição das células metaplásicas às partículas virais do HPV. Já em mulheres na pós-menopausa a JEC geralmente é endocervical diminuindo a exposição dessa região (Fig. 3).

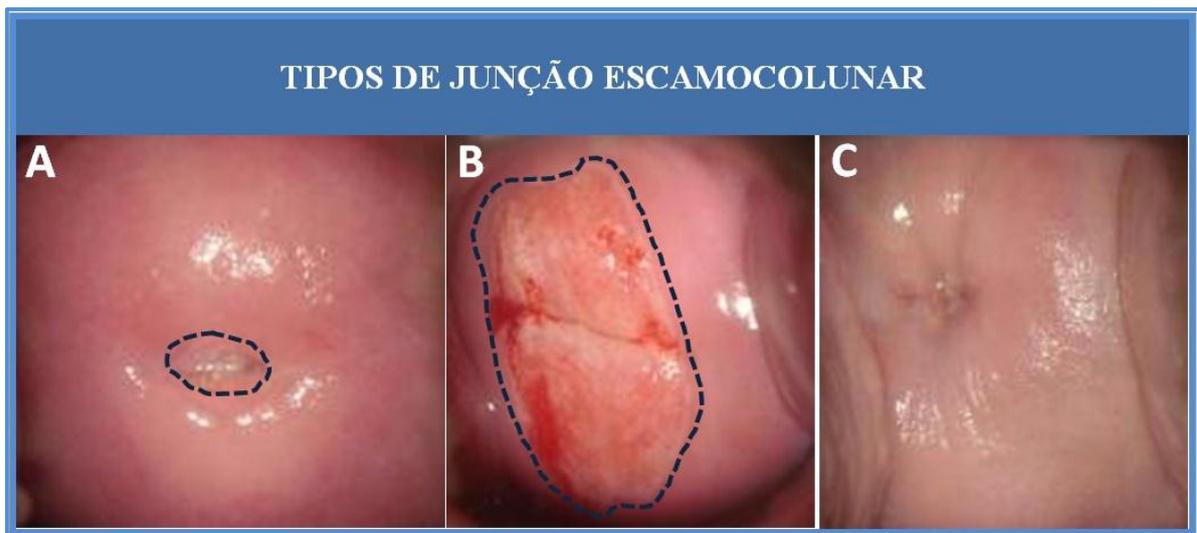


FIGURA 3 Tipos de junção escamocolunar (JEC).

Imagens do colo uterino em exame colposcópico sem achados anormais: **A**= junção escamocolunar justaorificial (epitélio escamoso original); **B**= junção escamocolunar ectocervical (zona de transformação); **C**= junção escamocolunar endocervical (não visível). Fonte: Arquivo pessoal.

O epitélio é uma interface entre o vírus e o meio externo, exercendo efeito de barreira, reforçado pela imunidade natural no local representada pelos bacilos de Döderlein, acidez vaginal, defensinas (peptídeos com atividade bacteriana e viricida secretadas pelas células epiteliais e drenagem pelo muco cérvico-vaginal (GONÇALVES E DONADI, 2004).

A resposta imunológica é fator determinante contra infecções virais, através da imunidade inata e adquirida, que tem como objetivo bloquear a infecção e eliminar as células infectadas. A resposta imune associada a oncogenicidade do tipo viral são responsáveis pela regressão, persistência ou progressão de lesões associadas ao HPV. Na maioria dos casos o sistema imunológico consegue eliminar o HPV em um período de 12 a 24 meses (HO et al., 1998); porém, pacientes com infecções persistentes relacionadas com HPV de alto risco e falha na imunidade, apresentam maior risco de evolução para lesões malignas. Em cerca de 30% a 40% das mulheres sexualmente ativas o vírus HPV (na forma latente) não está associado a alterações histopatológicas, o que demonstra participação efetiva do sistema imunológico.

Na fase inicial da infecção viral a defesa é mediada pelos macrófagos e pelas células NK (*Natural Killer* - matadoras naturais). As células infectadas sintetizam moléculas de interferons (IFN- α e IFN- β) contra a replicação dos vírus. Os interferons agem estimulando a síntese de uma proteína-quinase que bloqueia a tradução de proteínas virais, ativam a síntese e expressão das moléculas MHC classe I, facilitam a apresentação de epítopos virais e aumentam a capacidade citotóxica dos linfócitos T e das células NK. As células T ativadas e as células NK produzem IFN- γ , que induz a expressão de moléculas MHC classe II na superfície dos queratinócitos e macrófagos fazendo com que estas células atuem como células apresentadoras de antígenos (APC). As células NK liberam granzima e perforina, que destroem as células infectadas (Fig. 4).

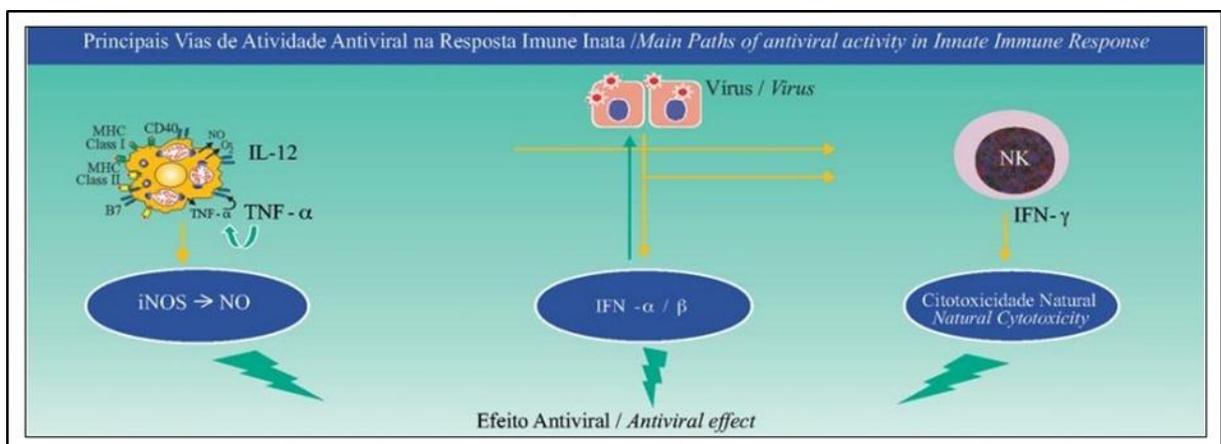


FIGURA 4 Os diversos mecanismos de atividade antiviral na imunidade inata.

Fonte: Adaptada do Immunobiology, Janeway, CA et al., 5th Ed / Adapted from Immunobiology, Janeway, CA et al., 5th Ed.

A produção de citocinas pelo sistema imunológico compõe uma importante linha de defesa celular contra a infecção viral. As células T auxiliaadoras (Th) são classificadas em Th1 e Th2 conforme o padrão de citocinas produzidas. As células Th1 produzem IL-2, IFN- γ e linfotoxinas, provêm a imunidade celular, e são importantes para uma resposta eficiente contra patógenos intracelulares, como os vírus, e células tumorais. Já as células Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, favorecem a resposta imunológica humoral contra patógenos extracelulares e resposta alérgica. A IL-12 produzida pelas células apresentadoras de antígenos e células B, é importante para a diferenciação eficiente de células Th1, estimula as células NK a exercer citotoxicidade e a produzir mais IFN- γ . A polarização para resposta do tipo Th2 indica uma resposta imunológica celular deficiente contra o HPV favorecendo a progressão tumoral. Diminuição da resposta Th1 com baixa produção de IL-2, IFN- γ e TNF- α é observada em pacientes com lesão intraepitelial de alto grau. Os fatores de necrose tumoral (TNF) são citocinas sintetizadas por macrófagos (TNF- α) e linfócitos T com perfil Th1 (TNF- β). O TNF- α , produzido pelos macrófagos e queratinócitos, principais fontes de citocinas epiteliais, é responsável pelo aumento da população local de células de *Langerhans* (monócitos diferenciados na mucosa cervical), importantes APC e tem ação indireta no controle negativo da transcrição dos genes E6 e E7 do HPV (Fig. 5).

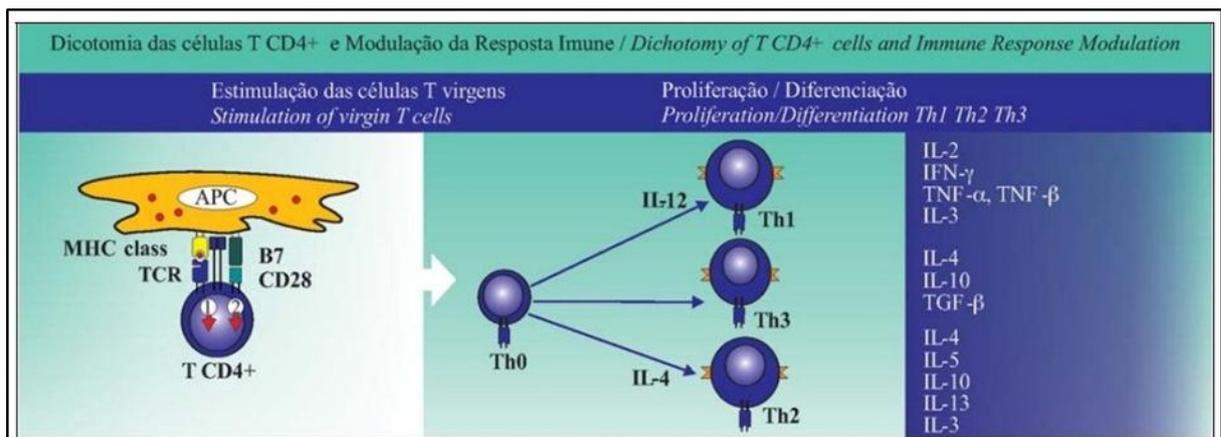


FIGURA 5 Subpopulações das células T CD4+ e principais citocinas produzidas.

Fonte: Adaptada do Immunobiology, Janeway, CA et al., 5th Ed / Adapted from Immunobiology, Janeway, CA et al., 5th Ed.

As células de *Langerhans* ao captarem e endocitarem os antígenos virais, perdem sua aderência e migram para vasos linfáticos dos linfonodos. Nos linfonodos

estas células apresentam os antígenos aos linfócitos T que dão início à resposta imune adaptativa. O fator de crescimento TGF- β produzido pelas células epiteliais tem ação inibitória na atividade das células NK, na expressão de moléculas MHC classe II e na produção de linfócitos citotóxicos. Na imunidade adaptativa ocorre ativação das células TCD4+ que colaboram com as células B na produção de anticorpos e ativação das células TCD8+, que reconhecem antígenos virais via MHC classe I nas células alvo (GONÇALVES E DONADI, 2004). Os anticorpos desempenham um importante papel no combate às infecções por vírus, agentes intracelulares. Anticorpos da classe IgG e IgA contra frações antigênicas de HPV são encontrados no muco cervical de pacientes com neoplasia cervical (MACHADO et al., 2004). Na fase extracelular, após a replicação viral e ruptura da célula infectada, os anticorpos podem se ligar aos vírus e neutralizá-los, impedindo que eles penetrem em outras células.

4.1.5 Carcinogênese do HPV

O vírus HPV é capaz de escapar dos mecanismos da resposta imunológica, evitando sua eliminação e propiciando sua persistência. Queratinócitos infectados podem modificar a resposta imunológica através da produção de citocinas Th2 (IL-4 e IL-10) diminuindo a resposta imunológica celular e facilitando a progressão tumoral. A integração do genoma do vírus ao genoma da célula hospedeira é um evento necessário para o processo de imortalização dos queratinócitos, e por tanto da carcinogênese, porém são necessárias mutações adicionais nessas células para que possa haver a progressão maligna, como a interação de fatores genéticos, epigenéticos, hormonais, imunológicos (CAVALCANTI E CARESTIATO, 2006). O câncer cervical HPV induzido é um processo de várias etapas. Quando a infecção viral não regride espontaneamente e se torna persistente ocorre o desenvolvimento da neoplasia intra-epitelial cervical de baixo grau (NIC I), que é caracterizada pela diferenciação anormal no terço inferior do epitélio. A lesão pode regredir ou progredir para displasia severa, NIC de alto grau (NIC II / III). NIC II / III ainda pode regredir ou evoluir para carcinoma cervical invasivo. Esta última fase está associada ao acúmulo de danos nos cromossomos das células do hospedeiro que levam à ativação de oncoproteínas celulares e, ou neutralização de supressores de tumor (GHITTONI, 2011) (Fig. 6). Um estudo analisando a associação entre NIC e risco oncogênico do HPV, calculou que a chance de mulheres com HPV de alto risco oncogênico

desenvolverem NIC foi treze vezes maior no grupo caso que no controle e o tipo viral HPV-16 foi mais frequente nas pacientes com NIC II/III que naquelas com lesão de baixo grau (SILVA et al., 2006).

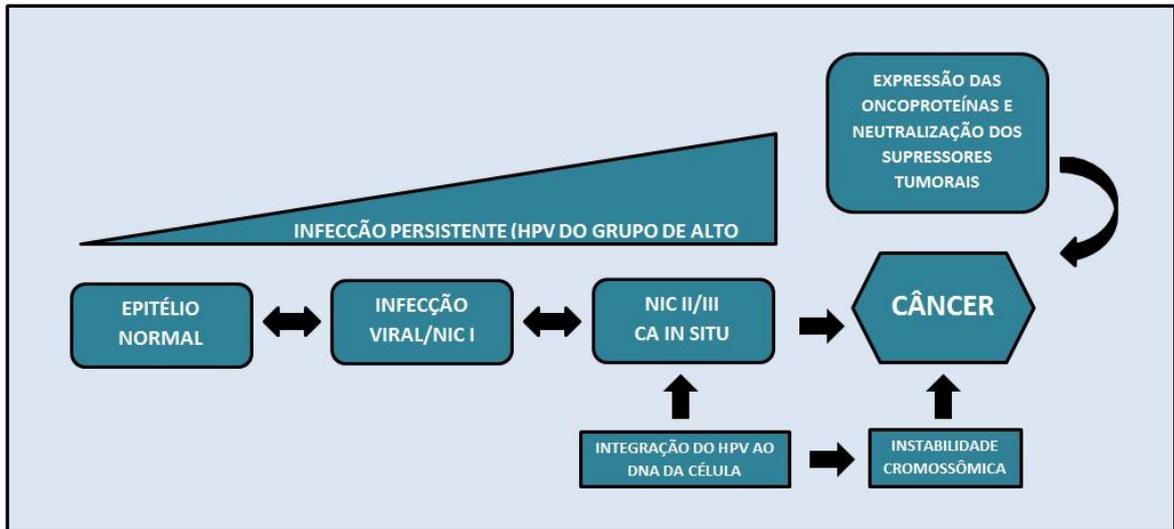


FIGURA 6 Esquema representativo da história natural da neoplasia cervical.

Fonte: Ghittoni et al. (2011) (Modificado).

Estudos de prevalência têm demonstrado outros fatores de risco envolvidos na progressão da infecção pelo HPV e desenvolvimento do câncer cervical. Entre eles estão a paridade, o uso de contraceptivos orais, o fumo, a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) e o hábito alimentar. A correlação entre o uso dos anticoncepcionais orais e o risco de desenvolvimento de câncer cervical é controverso e apesar de alguns estudos concordarem com essa associação não se justifica interromper seu uso em mulheres com diagnóstico de lesões precursoras do câncer cervical (AIDÉ et al., 2009). Hormônios esteróides na forma de contraceptivos orais parecem aumentar a atividade transformadora dos oncogenes do HPV e interferir na resolução eficiente de lesões causadas pelo vírus na cérvix de mulheres jovens (HAVERKOS et al., 2000). Baseado nas evidências científicas atuais, a associação entre dieta e oncogênese pelo HPV ainda não é convincente (MADKAN et al., 2011). Estudos experimentais têm associado a exposição direta do DNA de células epiteliais cervicais a nicotina e a cotidina, além dos produtos metabólicos da fumaça do cigarro, à oncogênese cervical (KJELLBERG et al., 2011).

Em células normais, centenas de genes controlam o processo de divisão celular. O crescimento normal requer um equilíbrio entre a atividade dos genes que promovem ou suprimem a proliferação celular, além do equilíbrio das atividades dos genes que sinalizam quando as células danificadas devem ser submetidas à apoptose, morte celular programada. As mutações genéticas nas células humanas podem alterar os mecanismos de controle da divisão celular, como a apoptose, permitindo que células tumorais escapem a esse controle.

Duas classes de genes, os proto-oncogenes e os genes supressores, têm papel chave no desenvolvimento do câncer dirigindo o ciclo de crescimento e divisão celular. Quando ocorrem mutações, os proto-oncogenes tornam-se oncogenes causando multiplicação celular excessiva, enquanto a inativação dos genes supressores de tumor por mutações contribui para o desenvolvimento do câncer, pois priva a célula de controles cruciais para a inibição de crescimento inapropriado (RIVOIRE et al., 2006). Os genes supressores de tumor tem a função de manter a célula em um determinado ponto do ciclo celular (*checkpoints*). Portanto, frente à mutação, ao invés da célula tumoral parar dentro de uma fase G, como faria em condições normais se estive danificada, ela continua a progredir nas fases seguintes do ciclo celular, levando à divisão descontrolada (Fig. 7).

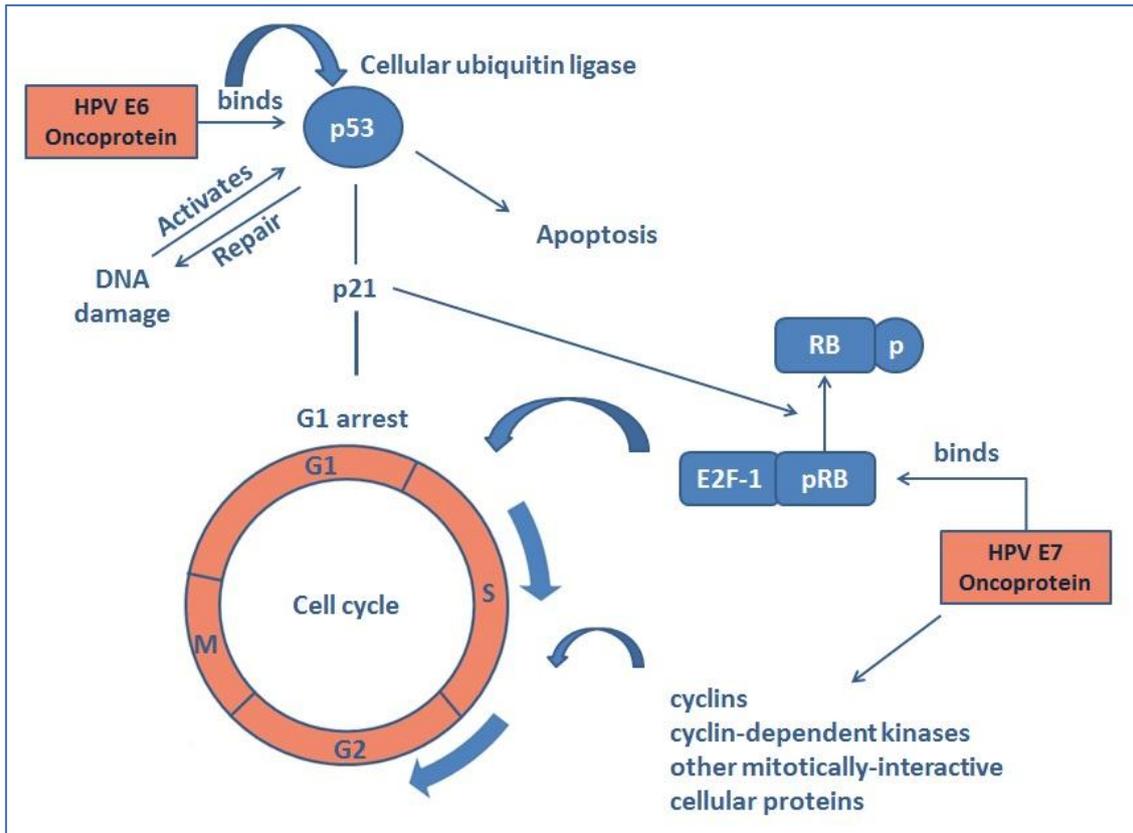


FIGURA 7 Controle do ciclo celular por supressores de tumor e oncogenes.

Fonte: Brown et al. (2005) (Modificado).

A proteína p53 atua no ciclo celular nos pontos de controle G1/S e G2/M, levando a uma parada nesses pontos e permitindo o reparo de possíveis danos no DNA, evitando a replicação de DNA contendo alterações genéticas (ROSA et al., 2009). Mutações da proteína p53, podem levar a sua inativação propiciando a imortalização da célula tumoral. Já mutações que desativem a proteína do retinoblastoma (pRB), primeiro gene supressor de tumor a ser identificado, cuja função é inibir a expressão de genes necessários para a progressão para a fase S do ciclo celular, permitem a divisão celular descontrolada.

4.1.6 Métodos de diagnóstico

As manifestações clínicas da infecção genital pelo HPV podem ser diagnosticadas clinicamente, pela visualização das lesões condilomatosas ou lesão invasiva, enquanto em lesões subclínicas são necessários métodos complementares de diagnóstico. Para detecção de DNA do HPV utilizam-se métodos moleculares como a captura híbrida (HC), único teste aprovado pela ANVISA e FDA para o diagnóstico laboratorial da infecção por HPV na clínica do dia-a-dia, e a reação em

cadeia de polimerase (PCR), considerado padrão ouro para comprovar ou não a existência do DNA do HPV (FEBRASGO, 2002), porém em geral esses métodos são empregados somente em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos. Apesar de sua sensibilidade ser superior a do exame citológico convencional em detectar lesões precursoras, não é mais específico que a citologia convencional. Adotar tais métodos para rastreamento populacional se tornaria inviável financeiramente para os serviços públicos de saúde, visto que um maior número de mulheres seria encaminhado para colposcopia sem necessidade. Para que a infecção genital pelo HPV progrida até o câncer é necessário um longo período de persistência de lesão precursora, ou seja, LIE (lesão intraepitelial) de alto grau, que corresponde à neoplasia intraepitelial cervical (NIC) graus II/III e *ca in situ*, podendo em algumas vezes estar associado ao adenocarcinoma *in situ* (AIS). Como já relatado anteriormente as LIE de baixo grau, correspondente à NIC I, na grande maioria das vezes regridem espontaneamente em um prazo de 12 a 24 meses. A detecção das lesões subclínicas HPV induzidas, que antecedem o câncer cervical pode ser realizada pelo exame citopatológico ou teste de Papanicolau, também conhecido como PCCU (Preventivo do Câncer do Colo do Útero) pelo método convencional ou em base líquida, além da colposcopia. No Brasil pelas recomendações das últimas diretrizes para rastreamento do câncer do colo do útero do INCA, o exame recomendado para rastreamento de base-populacional é o exame citopatológico convencional, e os achados positivos para lesão precursora do câncer do colo do útero são encaminhados para colposcopia em nível secundário de atenção à saúde (BRASIL, 2011). A colposcopia é o exame visual do epitélio cervical através do colposcópio, um microscópio com fonte de iluminação potente, após aplicação sucessiva de ácido acético e solução de Lugol, que detecta e localiza as lesões subclínicas além de ser indispensável para acompanhar a evolução dessas lesões (Fig. 8). Em achado anormal compatível com lesão de alto grau à colposcopia, pode ser realizada biópsia com histopatológico para confirmação diagnóstica ou em alguns casos já é realizada a excisão da zona de transformação anormal mesmo antes do histopatológico. Já em casos positivos para lesão invasiva a paciente é encaminhada para serviço de atenção secundária para confirmação diagnóstica por biópsia e histopatológico e só após confirmação por esses métodos ela é encaminhada para tratamento em nível terciário de atenção à saúde em hospital de referência para tratamento de câncer (BRASIL, 2011).



FIGURA 8 Evolução clínica da infecção genital pelo HPV.

Fonte: <http://www.fleury.com.br> (modificado).

4.1.7 Epidemiologia

A infecção pelo HPV é predominantemente de transmissão sexual, embora estudos tenham demonstrado raros casos de possível transmissão não sexual, como fômites e transmissão da mãe para filho. A prevalência da infecção pelo HPV vem sofrendo um aumento progressivo globalmente. Este aumento tem sido sentido a partir de 1960, coincidente com o aumento do uso de contraceptivos orais, diminuição do uso de outros métodos de barreira e avanço tecnológico nos métodos diagnósticos (INCA, 2002).

A prevalência de infecção genital por HPV no mundo é de cerca de 440 milhões (WHI, 2012). As maiores incidências da infecção pelo HPV ocorrem nos países menos desenvolvidos e região do Sudeste Asiático, abrangendo juntos 85% da incidência mundial. Um estudo multicêntrico coordenado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) e realizado por Bosch et al. (2006), em 15 áreas dos quatro continentes, sobre a prevalência de HPV em mulheres com idades entre 15 e 74 anos evidenciou uma prevalência de 5% em países do Mediterrâneo e Sudeste Asiático e mais de 15% em países da América Latina e algumas populações africanas. Entre as mulheres com citologia negativa a prevalência foi de 10% a 15%, sendo mais prevalente em mulheres abaixo de 25 anos, declinando em mulheres mais velhas. Na América Latina volta a ocorrer um aumento entre as mulheres na pós-menopausa, já na Europa ocorreu um platô nas mulheres de meia-idade. Na Ásia e África a prevalência permaneceu constante em todos os grupos etários.

Estima-se que aproximadamente 20 milhões de pessoas sejam infectadas pelo vírus HPV nos Estados Unidos, com seis milhões de casos novos a cada ano

(SANJOSÉ et al., 2007). Acredita-se que 10 a 20% da população adulta sexualmente ativa sejam infectadas pelo HPV, chegando a taxas de 46% em mulheres de 20 a 30 anos (CIRINO et al., 2010). Na adolescência, época na qual geralmente ocorre o início da vida sexual, estudos demonstram incidência de HPV em torno de 27% (SANTANA et al., 2008), concordando com um estudo longitudinal denominado *Latin America Study* (LAMS), envolvendo mulheres entre 15 e 65 anos, realizado em três centros brasileiros e um centro na Argentina que também evidenciou uma maior prevalência em mulheres abaixo de 25 anos (27,1%) (RAMA et al., 2008). Estudos apontam para um declínio da prevalência conforme aumenta a idade, provavelmente devido a mudanças no comportamento sexual.

Os principais fatores de risco para infecção por HPV em mulheres são o número de parceiros sexuais e idade de iniciação sexual (BOSCH et al., 2006). Outros fatores relevantes encontrados são comportamento sexual dos parceiros e a idade do parceiro masculino em relação à da mulher, com elevação do risco quanto maior a idade do parceiro (BASEMAN et al., 2005). Evidências clínicas, biomoleculares e epidemiológicas não deixam dúvidas quanto à correlação da infecção pelo HPV com o câncer do colo uterino, o que se confirma pela observação da presença do DNA-HPV nas lesões precursoras e neoplásicas. Estima-se que em 95% das neoplasias invasoras do colo uterino exista a presença de alguns tipos de HPV, porém o desenvolvimento do câncer cervical envolve outros fatores além da infecção por HPV (BRASIL, 2011).

Mundialmente o câncer do colo do útero é o terceiro mais frequente entre as mulheres, e o sétimo entre todos os cânceres. As regiões de maior risco são o Oriente e a África Ocidental (30/100.000), África do Sul (26,8/100.000), Centro-Sul da Ásia (24,6/100.000), América do Sul e Médio Oriente (23,9 e 23/100.000 respectivamente). Ásia Ocidental, América do Norte e Austrália apresentam incidência mais baixa (6/100.000). A taxa de mortalidade por câncer cervical é de 52% e só em 2008 causou 275.000 mortes, sendo 88% nos países em desenvolvimento: 53.000 na África, 31.700 na América Latina e no Caribe, e 159.800 na Ásia (IARC, 2012). A neoplasia do colo uterino representa a segunda causa de morte de mulheres por câncer no Brasil, superada apenas pela neoplasia da mama (BRASIL, 2012). O número de casos novos de câncer do colo do útero no Brasil para o ano de 2012 é de 17.540, com um risco estimado de 17 casos a cada 100.000 mulheres, sendo que na região Norte é o câncer mais incidente

(24/100.000) depois dos cânceres de pele não melanoma (BRASIL, 2012). A incidência de câncer do colo do útero é maior na faixa etária entre 50-60 anos (SANTANA et al., 2008), porém um estudo realizado no Instituto Adolfo Lutz, de 1996 a 2001, demonstrou um aumento gradativo de achados de atipias citológicas em esfregaços cervicovaginais, principalmente entre as adolescentes justificando a inclusão deste grupo no rastreamento das lesões precursoras pelos mesmos métodos empregados à mulher adulta jovem (CIRINO et al., 2010). Em um estudo observacional retrospectivo realizado em Belém do Pará com pacientes HIV positivas (grupo de estudo) e pacientes HIV negativas (grupo controle) entre 20 e 55 anos, em 2002, foi demonstrado que a frequência de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) foi semelhante entre os dois grupos estudados, 33,3% e 27,7%, no grupo HIV soropositivo e no grupo controle respectivamente, sendo que nos dois grupos a maioria das pacientes relatou início da atividade sexual antes dos 18 anos (AZEVEDO et al., 2006). Fica claro que em mulheres com alguma imunossupressão a chance de infecção persistente é consideravelmente maior que em outras mulheres.

4.2.ADOLESCÊNCIA E HPV

A adolescência é um período da vida caracterizado por transformações, necessárias para o processo de amadurecimento psíquico e reprodutivo. Segundo OSÓRIO (1992), a adolescência é uma etapa da vida na qual a personalidade está em fase final de estruturação e a sexualidade se insere nesse processo, sobretudo como um elemento estruturador da identidade do adolescente. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) adolescência é o período compreendido entre 10 e 19 anos. Período de transição da infância para a vida adulta. Segundo Moretti e Rovani (1996) a adolescência pode ser entendida como o período que se situa entre a maturidade biológica, que é constatada nas modificações anatômicas e fisiológicas, responsáveis pela adaptação frente à imagem corporal e a maturação sexual. A conduta sexual humana é uma interação entre o biológico, o sociocultural e psicológico (NEDEFF, 2003). De fato, os aspectos biológicos estão de tal maneira, imbricados com aqueles de fundo psicossocial, que a interdependência e a interação entre eles são completas. É necessário compreender o comportamento sexual na adolescência para assim conduzir ou interferir em questões ligadas à esta fase da vida. Apesar da sexualidade na adolescência ser abordada na sociedade em termos

de “risco”, vale ressaltar que o comportamento sexual e as relações sexuais fazem parte do desenvolvimento humano e os problemas relacionados à sexualidade não são exclusivos de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Em países desenvolvidos como os Estados Unidos, os serviços de saúde pública identificam o “comportamento sexual de risco” como um dos principais problemas de saúde pública que precisam enfrentar.

Segundo dados do *Centers for Disease Control* (CDC) nos Estados Unidos em 2009, 46% dos estudantes do ensino médio já haviam tido relações sexuais sendo que 14% destes já haviam tido quatro ou mais parceiros sexuais durante a vida e 34% não usaram preservativo na última relação sexual. Em 2006 aproximadamente 5.259 jovens com idades entre 13 e 24 anos foram diagnosticados com o HIV / SIDA nos Estados Unidos, o que representa em torno de 14% das pessoas diagnosticadas nesse ano. Aproximadamente 19 milhões de novas infecções por DST são diagnosticadas por ano nos Estados Unidos, e quase metade são jovens entre 15 a 24 anos. Quase um quarto das mulheres entre 15 e 19 anos e 45% daquelas com idade entre 20 e 24 anos tinham infecção pelo HPV no biênio 2003-2004. Em 2002, 12% de todas as gestações, ou 757.000, ocorreram entre adolescentes de 15-19 anos e em 2004 foram relatadas 16.000 gestações entre jovens de 10 a 14 anos (CDC, 2011). Nos Estados Unidos a população latino-americana apresenta um risco maior aos agravos relacionados com comportamento sexual de risco, em relação aos seus pares não-hispânicos negros e, maior ainda, quando comparados aos não-hispânicos brancos. Esses dados demonstram que fatores como o baixo nível socioeconômico e a baixa escolaridade determinam comportamento sexual de risco entre os jovens, sendo mais preocupante ainda em países como o Brasil, onde além das disparidades sociais, lidamos com problemas culturais sérios como a valorização exagerada da sexualidade pela mídia televisiva e audiovisual.

Cada vez mais cedo a menina imita o comportamento típico da adolescente, biologicamente ainda é criança, mas o comportamento social e psicológico é imitação do comportamento de uma adolescente, e como apenas imita, geralmente não é capaz de avaliar e muito menos assumir a responsabilidade sobre seus atos (TIBA, 2005). Com o início da atividade estrogênica inicia a puberdade na menina, e um pouco mais tarde com a atividade da progesterona ocorre sua primeira menstruação também chamada de menarca. O aumento dos níveis de estrogênio

provoca na menina mudanças exuberantes, mais curtas e justas ficam suas roupas, marcando e mostrando seu corpo contornado, mudam andar e voz, além de outros comportamentos. A “onipotência juvenil” torna os adolescentes de modo geral menos previdentes e mais ousados, com tendência a correr riscos e se aventurarem. As adolescentes atuais vivem os mesmos conflitos e inseguranças das adolescentes de décadas passadas, com certos agravantes, como o estímulo precoce da sexualidade e a liberação sexual. Nos dias atuais a perda da virgindade antes do casamento é um fato comum e a iniciação sexual tem ocorrido cada vez mais cedo. O “ficar”, uma nova modalidade de relacionamento entre os jovens, é um comportamento comum na atualidade, onde não existe compromisso de fidelidade, podendo trocar de parceiro quando bem entender. É uma manifestação mais sexual que afetiva, podendo atropelar o amadurecimento psicológico e social, mais demorado que o biológico (TIBA, 2005). Algumas adolescentes inconscientemente deixam de usar preservativo com o intuito de engravidar e assim concretizar seu “sonho” de formar uma família com seu príncipe encantado, como em um conto de fadas, sem medir as consequências do seu ato, ou seja, nos transtornos para família e para ela mesma, como interrupção dos estudos, transformações corporais e aquisição de doenças sexualmente transmissíveis. Em um estudo transversal de base populacional realizado no extremo sul do Brasil com 1.302 mulheres em idade fértil entre 15 e 49 anos evidenciou que 97% já eram sexualmente ativas e 70% dessas mulheres iniciaram a atividade sexual antes dos 20 anos (CESAR et al., 2003). Um estudo do tipo caso-controle, com 132 portadoras de NIC em seus diferentes graus (casos) e 96 pacientes sem lesão cervical (controles) em Pernambuco, observou risco três vezes maior de desenvolver NIC nas mulheres em que a coitarca ocorreu entre 10 e 19 anos, quando comparado com o grupo que teve o primeiro coito entre 20 e 30 anos (SILVA et al., 2006). A iniciação sexual precoce e o uso dos contraceptivos hormonais aliados ao uso irregular de preservativo justificam o fato de ser geralmente nos primeiros anos de atividade sexual, geralmente na adolescência, que ocorre a infecção pelo HPV e outras DST.

A história natural da infecção genital pelo HPV nas adolescentes segue curso semelhante das mulheres jovens. A maioria evolui para regressão espontânea da infecção viral ou evolução para LIE de baixo grau. Enquanto uma minoria apresenta infecção persistente e pode evoluir para LIE de alto grau e câncer do colo do útero. A maioria das infecções são subclínicas, sem desenvolvimento de lesões verrucosas

ou displasia (WEAVER, 2006). Questões anatômicas e hormonais favorecem a infecção pelo HPV nesta época da vida como a localização ectocervical da junção escamocolunar, pois o HPV tem tropismo pelas células menos diferenciadas com atividade mitótica do epitélio escamoso na zona de transformação. Tanto pelas condições anatômicas e hormonais, como pelo fato da infecção geralmente ocorrer nesta faixa etária é importante incluir as adolescentes nos programas de prevenção do câncer do colo do útero.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 LOCAL E POPULAÇÃO FONTE:

Trata-se de um estudo Observacional, descritivo e analítico, do tipo Transversal, realizado na Unidade de Referência Materno-infantil e adolescente do estado do Pará (UREMIA), no período de agosto de 2009 a agosto de 2011. As 134 participantes foram selecionadas entre as adolescentes que compareceram ao centro clínico UREMIA para coleta de citologia oncótica de rotina do programa para Prevenção do Câncer do Colo do Útero (PCCU).

Para a seleção das participantes foram utilizados os seguintes critérios de inclusão.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Adolescentes com idade entre 12 e 19 anos;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pela participante e/ou responsável;
- Concordar em responder ao formulário do estudo;
- Ter as funções cognitivas preservadas no momento da coleta de dados;
- Útero presente;
- Ter vida sexual iniciada;
- Não ter vacinação prévia para HPV;
- Estar em condições de coleta de material cervicovaginal, ou seja, abstinência de no mínimo 72 horas, ausência de sangramento menstrual há pelo menos sete dias, ausência de processo inflamatório genital intenso.

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Adolescentes menores de 12 e maiores de 19 anos;
- Não assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Não concordar em responder ao formulário do estudo;
- Não ter as funções cognitivas preservadas no momento da coleta de dados;
- Não ter útero;
- Não ter iniciado vida sexual;
- Ter vacinação prévia para HPV;

- Não estar em condições de coleta de material cervicovaginal, ou seja, abstinência de no mínimo 72 horas, ausência de sangramento menstrual há pelo menos sete dias, ausência de processo inflamatório genital intenso.

5.4 COLETA DE DADOS

Foram coletados dados das pacientes, tais como idade, hábitos alimentares, uso de drogas, álcool, fumo, comportamento sexual, número de parceiros, número de filhos, uso de preservativos e outros, para o estudo epidemiológico na população estudada, através de um questionário sobre os hábitos comportamentais das adolescentes (Anexo I). Todas as pacientes ou responsáveis assinaram o TCLE.

5.5 COLETA DE AMOSTRAS

As amostras de células cervicais para realização de exames citológicos foram coletadas de pacientes atendidas na UREMIA através de coleta de material da ectocérvice e endocérvice com espátula de Ayres e escova cervical respectivamente. Foi utilizada a citologia cervical convencional para análise do material, com deposição do mesmo em lâmina de vidro e fixação em álcool etílico (Fig. 9).

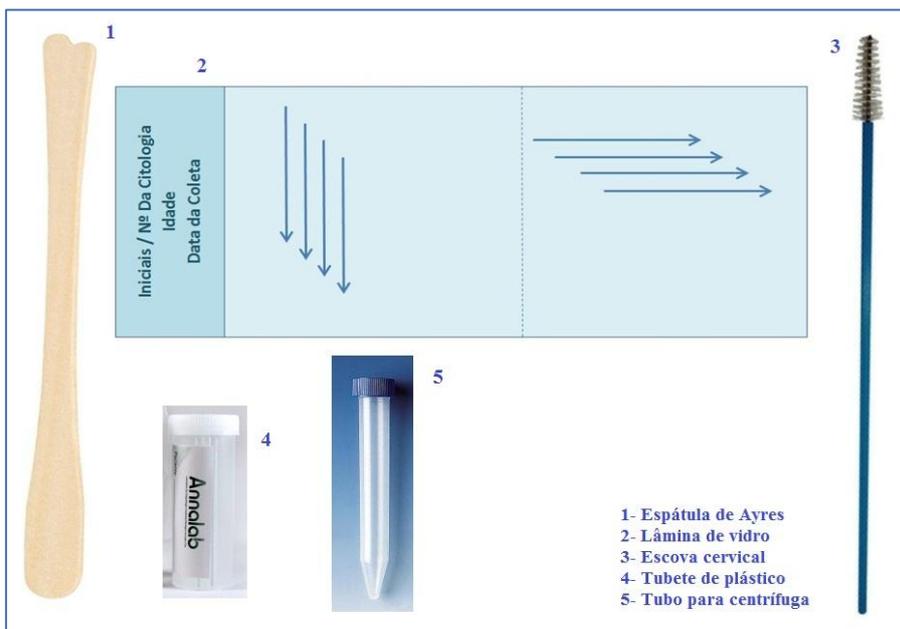


FIGURA 9 Kit utilizado para coleta de material cervical e endocervical.

Fonte: Arquivo pessoal.

5.6 BIOLOGIA MOLECULAR

Para obtenção de DNA das células cervicais, foi coletado o material através de raspado com escova estéril da ectocérvice e endocérvice. (kit para coleta de colpocitologia oncótica da *Vagispec*[®]) da mucosa cervical. Após deposição do material na lâmina de vidro a escova cervical foi depositada em tubo para centrífuga contendo 15 ml de PBS (solução salina tamponada com fosfato), no qual foi lavada no PBS para que as células ficassem em solução. Em seguida, o tubo foi centrifugado a 2000 rpm para a precipitação das células, que foram lavadas 3 vezes com PBS. Na última lavagem foi deixado 200 µL de PBS sobre o pellet de células e, em seguida, a amostra foi congelada em freezer -20°C. O DNA foi extraído utilizando o kit GFX (GE Health Care).

5.7 PCR PARA DETECÇÃO E SUBTIPAGEM DE HPV

Para controle da extração foi utilizado um par de iniciadores que amplificam o gene da globina (a presença da globina atesta a qualidade da amostra, ou seja, existe DNA adequado para a reação em cadeia da polimerase - PCR). As amostras positivas foram tipadas para os vírus dos tipos 6, 11, 16,18, 31, 33, 35, 52 e 58. Para cada tipo de HPV existe um par de *primers*. PCR para detecção e subtipagem de HPV. Foram realizadas duas PCRs para detecção de DNA-HPV. A primeira PCR com *MY9* e *MY11* a segunda PCR com *primers GP5* e *GP6*. As amostras positivas para HPV foram tipadas para os vírus dos tipos 6, 11, 16,18, 31, 33, 35, 52 e 58.

Detecção por PCR: para cada reação foi utilizado 100ng de DNA em 20µL de tampão composta por 20 mM Tris-HCL (pH 8.4 ou 8.6), 0,25-1.5mM MgCl₂, 50 mM KCl, 0.02mM dNTP, 200 nM dos oligos *MY9* e *MY11* (específicos para detecção de HPV) e 0,25 unidades de Taq polimerase. A reação foi de um ciclo de desnaturação inicial de 94°C por 5 minutos, e 35 ciclos da amplificação de PCR serão executados. Cada ciclo consiste em 94°C por 30 segundos, 52°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos. A extensão final ocorreu à 72°C por 5 minutos. Em seguida a amostras foram submetidas a eletroforese em gel de agarose a 1% corado com brometo de etídeo (1 ng/ml) em TBE. As amostras positivas apresentaram uma banda de 440 pb.

Subtipagem por PCR: a tipagem foi realizada por PCR em tempo real e foram utilizado com sondas *PrimeTime* (IDT) específicas para cada subtipo e kit Platinum[®]

qPCRSuperMix-UDG (Invitrogen). Para cada amostra foi utilizado 0,1µg de DNA, 200 nM de *PrimeTime*, 0,1µL de ROX Dye, 10 µL de tampão de reação e água Milli Q autoclavada qsp 20 µL. Foram executados 40 ciclos de 95°C por 30 segundos e 60°C por 60 segundo. Os resultados foram analisados pelo SteOnePlus V2.0 software.

5.8 CITOPATOLOGIA

A avaliação dos espécimes citológicos de material colhido do colo uterino foi feita através da coloração pelo método de Papanicolau, útil nos diagnósticos citopatológicos de doenças inflamatórias e neoplásicas benignas e malignas. As amostras foram fixadas em álcool absoluto e posteriormente submetidas à coloração como descrito no Manual do Curso Internacional de Histotecnologia/UnB-Ministério da Saúde. A análise dos espécimes foi feita em microscopia de luz e classificados de acordo com a classificação citológica brasileira baseada no Sistema Bethesda (2001) (QUADRO 2). Sendo consideradas como citologia normal as citologias com esfregaço contendo células escamosas e glandulares com ou sem metaplasia escamosa e/ou alterações inflamatórias; e como citologia anormal as que apresentavam diagnóstico de lesão de baixo grau, lesão de alto grau, carcinoma escamoso, atipias de células escamosas de significado indeterminado e atipias glandulares de significado indeterminado.

CLASSIFICAÇÃO CITOLÓGICA BRASILEIRA (2006) BASEADA NO SISTEMA BETHESDA (2001)	
Achados normais	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alterações benignas (reativas e reparativas). <ul style="list-style-type: none"> ○ Metaplasia escamosa. ○ Inflamação inespecífica.
Achados anormais	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atipias de significado indeterminado. <ul style="list-style-type: none"> ○ ASC-US – Atipias de significado indeterminado em células escamosas, possivelmente não neoplásicas. ○ ASC-H – Atipias de significado indeterminado em células escamosas não podendo excluir lesão de alto grau. ○ AGC – Atipias de significado indeterminado em células glandulares.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL).
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL). ▪ AIS – Adenocarcinoma <i>in situ</i>.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoma invasor.

QUADRO 2 Classificação citológica brasileira (2006), baseada no sistema Bethesda (2001).

Fonte: Diretrizes para rastreamento do câncer do colo uterino (INCA/MS, 2011).

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos durante a pesquisa foram armazenados em planilhas eletrônicas usando o programa EXCEL e analisadas usando o programa BioEstat 5.0. As hipóteses do estudo foram avaliadas por meio do teste do Qui-quadrado (χ^2) e/ou exato de Fisher, todos com um nível alfa de significância de 0,05, sendo apresentados em forma de tabelas e gráficos.

6 RESULTADOS

6.1 PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO GENITAL POR HPV

Detectou-se presença de DNA-HPV em 29 (21%) das 134 amostras, sendo detectados os tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58. O HPV 58 foi o mais prevalente (31%) e o HPV 11 o menos frequente (3,4%). Das 29 amostras positivas para DNA-HPV, em 6 (20,7%) não foi identificado o tipo específico, em 16 (55,2%) amostras positivas foram identificados tipos de HPV de alto risco e em 6 (20,7%) amostras somente tipo de HPV de baixo risco. A infecção por mais de um tipo de HPV foi observada em 12 (41,4%) amostras e em 11 (37,9%) amostras detectou-se infecção por um tipo apenas. Na **Tabela 1** observa-se a prevalência de infecção por HPV e distribuição dos tipos de HPV detectados de acordo com a prevalência e na **Tabela 2** observa-se a prevalência de infecção múltipla por tipo de HPV.

Tabela 1 Prevalência da infecção genital por HPV e distribuição dos tipos de HPV detectados nas adolescentes estudadas (N=134), Belém – PA - 2009 a 2011.

Variável	N	%
DNA-HPV		
Não	103	78,0%
Sim	29	22,0%
Tipos de HPV		
HPV-6	5	17,2%
HPV-11	1	3,4%
HPV-16	5	17,2%
HPV-18	7	24,1%
HPV-31	7	24,1%
HPV-33	2	6,9%
HPV-35	4	13,8%
HPV-52	5	17,2%
HPV-58	9	31,0%
HPV não identificado	6	20,7%
Tipo de infecção		
Infecção simples	11	37,9%
Infecção múltipla	12	41,4%

Tabela 2 Prevalência de infecção múltipla por tipos de HPV detectados nas adolescentes estudadas (N=134), Belém – PA - 2009 a 2011.

DNA – HPV positivo		N = 29	
Associações	n	%	
16 e 18	1	3,45%	
18 e 31	1	3,45%	
16 e 52	1	3,45%	
16, 18 e 58	1	3,45%	
31, 35, 52 e 58	1	3,45%	
18 e 35	2	6,90%	
31, 33 e 58	2	6,90%	
31, 52 e 58	1	3,45%	
6, 16, 18, 31, 52 e 58	1	3,45%	
52 e 58	1	3,45%	

6.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Foram incluídas no estudo 134 adolescentes atendidas na Unidade de Referência Materno-Infantil e Adolescente da SESPA em Belém-Pa. A idade das pacientes variou de 13 a 19 anos com média e mediana de idade de 17,2 (DP \pm 1,4) anos e 17 anos respectivamente. A distribuição por faixa etária foi 16 (12%) de 13 a 15 anos e 117 (88%) acima de 15 anos.

Em relação à situação conjugal 77 (57,9%) das adolescentes eram solteiras e 56 (42,1%) casadas ou tinham uma união estável. Quanto à escolaridade 44 (33,3%) possuíam menos de oito anos de estudo, a maioria 75 (56,8%) tinha pelo menos o fundamental completo e apenas 13 (9,8%) já haviam concluído o ensino médio. A **Tabela 3** apresenta a distribuição das adolescentes de acordo com características sócio demográficas.

Tabela 3 Distribuição das adolescentes estudadas (N=133) de acordo com as características sócio demográficas selecionadas, Belém – PA - 2009 a 2011.

Variáveis	n	%	Média ± DP	Mediana
Idade				
13 a 15 anos	16	12,0%	17,2 ± 1,4 anos	17 anos
> 15 anos	117	88,0%		
Situação conjugal				
Solteira	77	57,9%		
Casada/União estável	56	42,1%		
Separada/Divorciada/Viúva	-	-		
Nível de escolaridade				
Analfabeta/Fundamental incompleto	44	33,3%		
Fundamental completo/Médio incompleto	75	56,8%		
Médio completo/Superior incompleto	13	9,8%		
Superior completo	-	-		

DP = Desvio Padrão.

(-) Dado numérico igual à zero.

Quanto aos hábitos de vida, 34 (25,8%) das referiram já ter fumado, sendo que destas 11 (32,4%) mantinham o hábito na ocasião em que foram entrevistadas. Enquanto 98 (74,8%) já tinham ingerido bebida alcoólica em algum momento da vida, sendo a idade média e mediana de início 15,3 (DP ± 1,5) anos e 15 anos respectivamente. A **Tabela 4** demonstra a distribuição das adolescentes de acordo com o hábito de fumar e ingerir bebida alcoólica.

Tabela 4 Distribuição das adolescentes estudadas (N=133) de acordo com o hábito de fumar e ingerir bebida alcoólica, Belém – PA - 2009 a 2011.

Variáveis	n	%	Média ± DP	Mediana
Tabagismo na vida				
Sim	34	25,6%		
Não	99	74,4%		
Idade de início			14,5 ± 1,5 anos	15 anos
Tabagismo Atual				
Sim	11	8,3%		
Não	122	91,7%		
Álcool na vida				
Sim	98	74,2%		
Não	34	25,8%		
Idade de início			15,3 ± 1,5 anos	15 anos
Álcool atual				
Sim	53	40,8%		
Não	77	59,2%		

DP = Desvio Padrão.

Entre as adolescentes, 73 (57,5%) referiram primeira relação sexual com 14 anos ou menos, e 54 (42,5%) após 14 anos. A idade média e mediana da coitardia foram 14,3 (DP ± 1,5) anos e 14 anos respectivamente. Sendo que 70 (53,8%) relataram ter se relacionado com um ou dois parceiros na vida e 60 (46,2%) com três parceiros ou mais. A **Tabela 5** apresenta a distribuição das adolescentes de acordo com comportamento sexual.

Tabela 5 Distribuição das adolescentes estudadas (N=132) de acordo com comportamento sexual, Belém – PA - 2009 a 2011.

Variáveis	n	%	Média DP	Mediana
Idade da coitarca				
≤14 anos	73	57,5%	14,3 ± 1,5 anos	14 anos
> 14 anos	54	42,5%		
Parceiros sexuais na vida				
1 a 2 parceiros	70	53,8%	3,1 ± 3,1 anos	2 anos
≥3 parceiros	60	46,2%		
Parceiros sexuais no último ano				
Até 1 parceiro	103	78,0%		
2 ou mais parceiros	29	22,0%		
Parceiros sexuais novos no último ano				
Nenhum parceiro	86	67,2%		
1 ou mais	42	32,8%		

DP = Desvio Padrão.

Com relação à gravidez, 70 (54,7%) das adolescentes haviam engravidado pelo menos uma vez, com idade média e mediana na primeira gravidez de 15,3 (DP ± 1,3) anos e 15 anos. O uso de pílula anticoncepcional na vida foi relatado por 76 (57,1%) das adolescentes. Elas também informaram fazer uso da pílula por, pelo menos, 2,1 (DP ± 1,45) anos em média. O uso de preservativo na vida foi relatado por 130 (97,7%) adolescentes, porém somente 42 (32,3%) relataram o uso em todas as relações. A **Tabela 6** demonstra a distribuição das adolescentes de acordo com características reprodutivas.

Quanto aos antecedentes ginecológicos, 109 (83,21%) negaram doença sexualmente transmissível prévia e 74 (55,6%) estavam realizando o Papanicolau pela primeira vez. A **Tabela 7** demonstra a distribuição das adolescentes de acordo com os antecedentes ginecológicos.

Tabela 6 Distribuição das adolescentes estudadas (N=133) de acordo com as características reprodutivas, Belém – PA - 2009 a 2011.

Variáveis	n	%	Média ± DP	Mediana
Pílula na vida				
Sim	76	57,1%		
Não	57	42,9%		
Idade de início			15,6 ± 1,6 anos	16 anos
Tempo de uso			2,1 ± 1,45 anos	2 anos
Tempo de uso da pílula				
Até 1 ano	43	61,4%		
Mais de 1 ano	27	38,6%		
Uso atual				
Sim	52	71,2%		
Não	21	28,8%		
Uso de camisinha na vida				
Sim	130	97,7%		
Não	3	2,3%		
Frequência de uso da camisinha				
Sempre	42	32,3%		
Às vezes	88	67,7%		
Gravidez				
Sim	70	52,6%		
Não	63	47,4%		
Idade na 1ª gravidez			15,3 ± 1,3 anos	15 anos
1 gestação	62	48,4%		
≥ 2 gestações	8	6,3%		

DP = Desvio Padrão.

Tabela 7 Distribuição das adolescentes estudadas (N=131) de acordo com antecedentes ginecológicos, Belém – PA - 2009 a 2011.

Variáveis	n	%
História de DST		
Sim	22	16,79%
Não	109	83,21%
Corrimento/Irritação vaginal		
Sim	96	72,73%
Não	36	27,27%
PCCU na vida		
Este é o primeiro	74	55,60%
Outros	59	44,40%

Em relação ao resultado da citologia cervical 122 (93,8%) apresentaram resultados normais e oito (6,2%) tiveram resultado alterado. Entre as citologias alteradas obtivemos duas (1,5%) citologias com ASCUS e seis (4,6%) compatíveis com LIE de baixo grau. Quanto à microbiologia das citologias, 88 (67,7%) apresentaram microbiota normal, em 29 (22,3%) foi detectada presença de *Gardenerella vaginalis* e em 13 (10%) presença de *Candida sp.* A presença de DNA-HPV foi detectada em 29 (22%) das amostras. A **Tabela 8** demonstra a distribuição das adolescentes de acordo com os achados citológicos.

Tabela 8 Distribuição das adolescentes estudadas (N=130) quanto ao resultado da citologia, Belém – PA - 2009 a 2011.

Variável	n	%
Citologia		
Normal/inflamatória	122	93,8%
ASCUS	2	1,5%
LIE de baixo grau	6	4,6%
LIE de alto grau	-	-
ASGUS	-	-
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	-	-
Carcinoma de células escamosas	-	-
Microbiologia vaginal		
<i>Gardenerella vaginalis</i>	29	22,3%
<i>Candida sp.</i>	13	10,0%

6.3 CARACTERÍSTICAS SELECIONADAS E INFECÇÃO GENITAL POR HPV.

A prevalência da infecção genital pelo HPV nas diferentes faixas etárias foi 18,8% (3) entre as adolescentes de 13 a 15 anos e 20,5% (24) nas adolescentes com mais de 15 anos, não havendo associação entre a infecção e as duas faixas etárias estudadas. Quanto à situação conjugal foi observada prevalência de 23,4% (18) nas adolescentes solteiras e 19,1% (9) nas casadas ou com união estável. Obteve-se associação significativa entre infecção genital por HPV e escolaridade (p-valor= 0,0454). As adolescentes que relataram mais de oito anos de estudo tiveram probabilidade de infecção maior com prevalência de 27,6% (24) em comparação com a prevalência de 11,6% (5) entre as que relataram menos de oito anos de estudo. A **Tabela 9** apresenta a prevalência da infecção genital pelo HPV conforme características sócio demográficas selecionadas.

Tabela 9 Prevalência da infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=131) conforme características sócio demográficas selecionadas, Belém – PA - 2009 a 2011.

Variáveis	DNA HPV				OR	p-valor ¹
	Não	%	Sim	%		
Idade						
13 a 15 anos	13	81,3%	3	18,8%	0,78	0,9999
> 15 anos	89	77,4%	26	22,6%		
Situação conjugal						
Solteira	58	75,3%	19	24,7%	1,44	0,5341
Casada/União estável	44	81,5%	10	18,5%		
Nível de escolaridade						
< 8 anos	38	88,4%	5	11,6%	0,34	0,0454**
≥ 8 anos	63	72,4%	24	27,6%		

OR= Razão de Chances.

¹Teste do qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* (nível de significância = 0,05).

As razões de chances da infecção genital pelo HPV de acordo com o hábito de fumar e ingerir bebida alcoólica, não demonstraram associações significativas, porém as adolescentes que relataram consumo atual de bebida alcoólica tiveram razão de chance quase duas vezes maior de infecção em relação às que negaram consumo atual. Os resultados das prevalências quanto ao tabagismo e etilismo das adolescentes estão demonstrados na **Tabela 10**.

Tabela 10 Prevalência da infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=130) relacionada com o tabagismo e etilismo, Belém – PA - 2009 a 2011.

Variáveis	DNA HPV				OR	p-valor ¹
	Não	%	Sim	%		
Uso de álcool na vida						
Sim	72	75,00%	24	25,00%	1,93	0,3176
Não	29	85,29%	5	14,71%		
Uso de álcool atual						
Sim	36	69,23%	16	30,77%	2,15	0,1099
Não	63	82,89%	13	17,11%		
Tabagismo na vida						
Sim	23	67,65%	11	32,35%	2,09	0,1535
Não	79	78,35%	18	18,56%		
Tabagismo atual						
Sim	9	81,82%	2	18,18%	0,76	0,9999
Não	93	77,50%	27	22,50%		

OR= Razão de Chances.

¹Teste do qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* (nível de significância = 0,05).

Quanto às características sexuais e de reprodução foi observado prevalência de 17,8% (13) entre as adolescentes que tiveram a coitarca até os 14 anos e 22,2% (12) nas que tiveram a coitarca após os 14 anos, não sendo observada associação entre a infecção pelo HPV e época da coitarca. Não houve associação significativa entre infecção genital por HPV e número de parceiros na vida, no último ano ou número de parceiros novos no último ano. A prevalência de infecção pelo HPV no grupo que relatou um ou dois parceiros na vida foi 27,1% (19), e as que afirmaram ter tido 3 parceiros ou mais foi 16,7% (10). Porém as adolescentes que tiveram pelo menos um parceiro novo no último ano tiveram maior chance de infecção genital por HPV do que as adolescentes que negaram parceiros novos neste período. A **Tabela 11** apresenta a correlação entre comportamento sexual e prevalência da infecção genital pelo HPV.

Tabela 11 Correlação entre comportamento sexual e prevalência da infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=128), Belém – PA - 2009 a 2011.

Variável	DNA HPV				OR	p-valor ¹
	Não	%	Sim	%		
Idade da coitarca						
> 14 anos	41	74,5%	14	25,5%	1,57	0,4061
≤14 anos	60	82,2%	13	17,8%		
Parceiros sexuais na vida						
1 a 2 parceiros	51	72,9%	19	27,1%	1,86	0,2228
≥3 parceiros	50	83,3%	10	16,7%		
Parceiros sexuais no último ano						
Até 1 parceiro	77	76,2%	24	23,8%	1,99	0,2832
2 ou mais parceiros	24	82,8%	5	17,2%		
Parceiros sexuais novos no último ano						
1 ou mais	30	71,4%	12	28,6%	1,60	0,3909
Nenhum parceiro	68	80,0%	17	20,0%		

OR= Razão de Chances.

¹Teste do qui-quadrado (nível de significância = 0,05).

O uso de anticoncepcional oral (ACO) na vida quando relacionado com a infecção genital pelo HPV demonstrou associação significativa ($p=0,0125$). O grupo que negou uso de ACO na vida apresentou maior chance de infecção pelo HPV com prevalência de 33,3% (19) em comparação com a prevalência de 13,5% (10) no grupo que relatou uso de ACO. Porém ao se estratificar as usuárias de ACO quanto

ao tempo de uso e uso atual observou-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,0104$ e $p=0,0301$), com razão de chance de infecção entre as adolescentes que relataram tempo de uso superior a um ano (29,6%) e uso atual na época da entrevista (19,2%) em comparação com as que fizeram uso de ACO por um ano ou menos (4,7%) e nenhuma ocorrência entre as que negaram uso atual de ACO. Sendo a média e mediana do tempo de uso de ACO 2,1 (DP \pm 1,45) anos e dois anos respectivamente. Entre as adolescentes que relataram uso regular de camisinha a prevalência foi 14,3% (6), enquanto nas que faziam uso irregular ou nunca utilizaram a prevalência encontrada foi 25,8% (23), obtendo razão de chances (OR) pouco significativa entre os dois grupos apesar de evidenciar que este segundo grupo teve probabilidade duas vezes maior de infecção que o primeiro. Quanto à correlação da infecção pelo HPV com o número de gestações não se encontrou associação significativa. Nas adolescentes nuligestas, que nunca engravidaram, a prevalência foi 23,8% (15), nas que engravidaram apenas uma vez 19,7% (12) e nas adolescentes com duas ou mais gestações 28,6% (2). Porém quando estratificadas quanto à idade da primeira gestação o grupo que engravidou com 14 anos ou menos, a prevalência observada foi 38,9% (7), e no grupo que engravidou com mais de 14 anos 14,3% (7), demonstrando que o primeiro grupo teve significativa associação com a infecção pelo HPV com razão de chance 3,81 vezes maior de infecção genital por HPV que o segundo grupo. A análise bivariada entre o uso de anticoncepcional oral por período maior que um ano e a frequência do uso da camisinha não demonstrou correlação estatisticamente significativa. A **Tabela 12** apresenta a prevalência da infecção genital pelo HPV conforme características de anticoncepção e reprodutivas e **Tabela 13** demonstra a análise bivariada entre uso de ACO e frequência do uso de camisinha.

Tabela 12 Prevalência da infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=131) de acordo com características de anticoncepção e reprodutivas, Belém – PA - 2009 a 2011.

Variável	DNA HPV				OR	p-valor ¹
	Não	%	Sim	%		
Pílula na vida						
Não	38	66,7%	19	33,3%	3,20	0,0125**
Sim	64	86,5%	10	13,5%		
Tempo de uso do anticoncepcional oral						
Mais de 1 ano	19	70,4%	8	29,6%	8,63	0,0104**
Até 1 ano	41	95,3%	2	4,7%		
Uso atual de anticoncepcional oral						
Sim	42	80,8%	10	19,2%	5	0,0301**
Não	21	100%	-	-		
Uso de camisinha						
Às vezes/Nunca	66	74,2%	23	25,8%	2,09	0,1605
Sempre	36	85,7%	6	14,3%		
Gravidez						
Não	48	76,2%	15	23,8%	1	0,7845
1 gestação	49	80,3%	12	19,7%	1,22	
≥ 2 gestações	5	71,4%	2	28,6%	0,78	
Idade na 1ª gestação						
≤ 14 anos	11	61,1%	7	38,9%	3,81	0,0421**
> 14 anos	42	85,7%	7	14,3%		

OR= Razão de Chances.

¹Teste do qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* (nível de significância = 0,05).

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

Tabela 13 Prevalência de infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=27) conforme uso de anticoncepcional oral (ACO) e frequência do uso da camisinha, Belém – PA – 2009 a 2011.

Uso de ACO por mais de 1 ano	DNA HPV				p-valor ¹
	Sim	%	Não	%	
Frequência do uso de camisinha					
Sempre	0	0	5	100,0%	0,2798
Às vezes/nunca	8	36,4%	14	63,6%	

¹Teste exato de *Fisher* (nível de significância = 0,05).

Quando correlacionado os antecedentes ginecológicos selecionados com a prevalência da infecção genital pelo HPV não houve associação significativa. Porém as adolescentes que relataram DST prévia apresentaram chance 2,34 vezes maior de infecção por HPV em comparação com as adolescentes sem histórico de DST. A

prevalência de infecção por HPV no grupo de adolescentes que referiu história prévia de DST foi 36,4% (8) e a prevalência entre as adolescentes sem antecedente de DST foi 19,6% (21). Em relação às queixas de corrimento e/ou irritação genital, o grupo que relatou já ter apresentado tais sintomas teve prevalência de 20% (19) enquanto entre as que negaram sintomas genitais 28,6% (10). A **Tabela 14** apresenta a prevalência da infecção genital pelo HPV conforme os antecedentes ginecológicos selecionados.

Tabela 14 Prevalência da infecção pelo HPV em adolescentes estudadas (N=131) conforme antecedentes ginecológicos selecionados, Belém – PA - 2009 a 2011.

Variáveis	DNA HPV				OR	p-valor ¹
	Não	%	Sim	%		
História de DST						
Sim	14	63,6%	8	36,4%	2,34	0,1585
Não	86	80,4%	21	19,6%		
Sintomas genitais						
Sim	76	80,0%	19	20,0%	0,62	0,4215
Não	25	71,4%	10	28,6%		
PCCU na vida						
Este é o primeiro	58	79,5%	15	20,5%	0,81	0,7797
Outros	44	75,9%	14	24,1%		

OR= Razão de Chances.

¹Teste do qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* (nível de significância = 0,05).

A prevalência de infecção genital por HPV em citologia normal foi de 19,8% (24) e 62,5% (5) nas citologias alteradas, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,0142$). As amostras de adolescentes com esfregaços cervicais compatíveis com LIE de baixo grau apresentaram probabilidade oito vezes maior de detecção de DNA-HPV em comparação com as adolescentes com citologias normais. A **Tabela 15** apresenta a prevalência de HPV de acordo com o achado citológico.

Tabela 15 Prevalência da infecção genital pelo HPV em adolescentes estudadas (N=129) de acordo com o resultado da citologia, Belém – PA - 2009 a 2011.

Variável	DNA HPV				OR	p-valor ¹
	Não	%	Sim	%		
Citologia						
Alterada	3	37,5%	5	62,5%	6,73	0,0142**
Normal	97	80,2%	24	19,8%		
Resultados						
LIE de baixo grau	2	33,3%	4	66,7%	8,08	0,0176**
ASCUS	1	50,0%	1	50,00%	4,04	
Normal/inflamatória	97	80,2%	24	18,85%	1	
Microbiologia vaginal						
<i>Gardenerella vaginalis</i>	24	82,8%	5	17,2%	1,14	0,9999
<i>Cândidas.</i>	11	84,6%	2	15,4%		

OR= Razão de Chances.

¹Teste do qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* (nível de significância = 0,05).

Nas citologias alteradas positivas para DNA-HPV foram detectados apenas HPV do grupo de alto risco, com maior frequência dos HPV 35 e 58. A Fig. 10 demonstra a distribuição dos tipos de HPV detectados de acordo com o resultado da citologia.

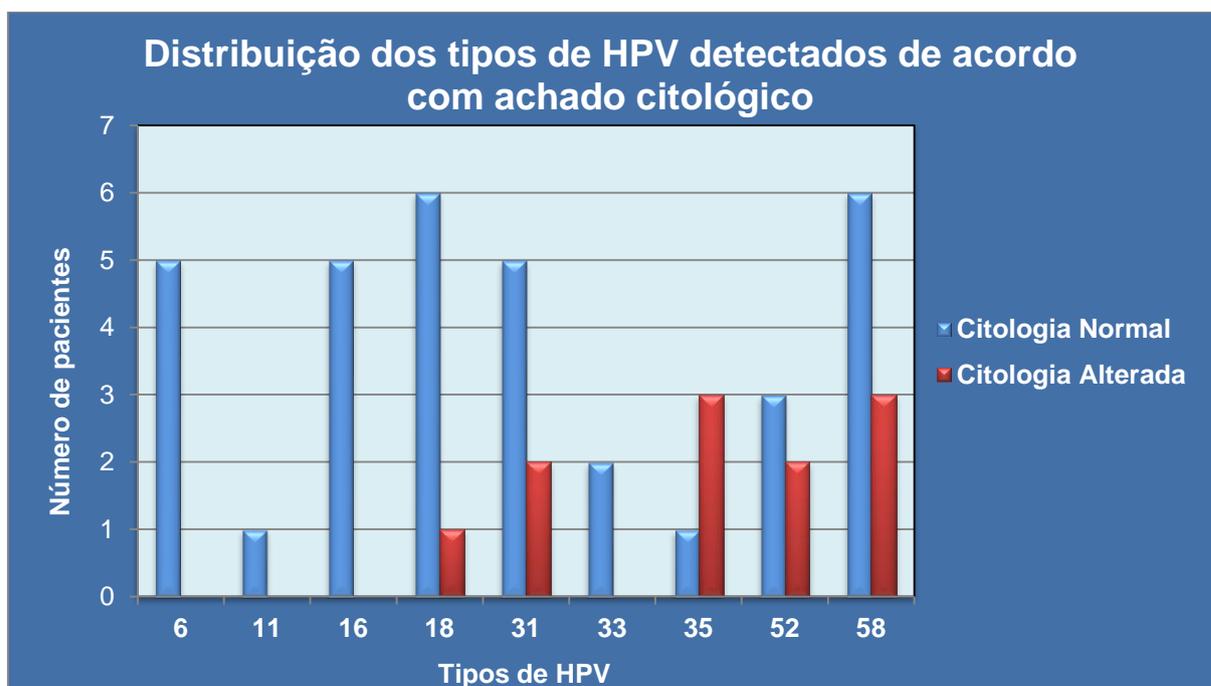


Figura 10 Prevalência dos tipos de HPV testados de acordo com o achado citológico em adolescentes estudadas (N=29), Belém – PA - 2009 a 2011.

7 DISCUSSÃO

A infecção genital pelo HPV é um grande problema de saúde pública, principalmente por sua estreita relação com o desenvolvimento do câncer de colo uterino. É na adolescência que a grande maioria das mulheres entra em contato com este vírus. A maior susceptibilidade das adolescentes à infecção pelo HPV se dá pelas características comportamentais e emocionais próprias desta idade, dentre elas o início da vida sexual. Porém, poucos são os estudos realizados com população adolescente. Ayres et al. (2010) em um estudo de revisão que incluiu artigos de quatro regiões do Brasil (sudeste, Sul, Nordeste e Norte) encontraram prevalência geral de infecção do colo do útero pelo HPV que variou de 13,7% a 54,3%, sem estratificar por faixa etária. Em geral, os estudos são realizados com mulheres de várias idades estratificadas em faixas etárias. Entretanto, a faixa etária que engloba as adolescentes (13 a 19 anos), fica em geral inserida na faixa de mulheres jovens (13 a 25 anos). Isso pode modificar a real prevalência da infecção genital pelo HPV em adolescentes e sua associação com os fatores de risco. Com isso, este estudo teve como objetivo estudar a prevalência da infecção genital pelo HPV e seus fatores de risco em mulheres adolescentes da região metropolitana de Belém no Estado do Pará.

Neste estudo, a prevalência de infecção genital pelo HPV encontrada nesta população foi de 22% (Tabela 1).

Em um estudo realizado com duas populações distintas da Amazônia Oriental Brasileira, Belém e Tucuruí, com 444 mulheres entre 13 e 74 anos, a prevalência geral de infecção genital pelo HPV encontrada foi de 14,6%. Ao estratificar por faixa etária obtiveram prevalência de 17,9% entre as mulheres de 13 a 25 anos, sendo 19% e 17,2% em Belém e Tucuruí, respectivamente, semelhantes à encontrada no presente estudo (PINTO et al., 2011).

Já Fedrizze et al. (2008) encontraram prevalência de infecção pelo HPV de 10% entre mulheres de 15 a 20 anos, ao estudarem 100 mulheres de 15 a 54 anos em Florianópolis-SC, abaixo da prevalência encontrada neste estudo.

Estudos realizados em outros países apresentam grande variação nas prevalências de infecção genital pelo HPV em adolescentes, ou na faixa etária de mulheres jovens. Na Argentina, Badano et al. (2011), analisando uma população de mulheres de baixa renda, obtiveram prevalência geral de HPV de 38%, bem superior a encontrada nesse estudo.

Um estudo com 1921 mulheres realizado entre 2003 e 2004 nos E.U.A. obteve prevalência geral de infecção por qualquer tipo de HPV em mulheres sexualmente ativas de 26,8%, e de 24,5% entre mulheres de 14 e 19 anos, bem superior à encontrada neste estudo, e 44,8% entre as mulheres de 20 e 24 anos, ocorrendo uma tendência estatisticamente significativa para o aumento da prevalência de HPV em cada ano de 14 a 24 anos (DUNNE et al., 2007).

A prevalência cumulativa de DNA HPV positivo em um estudo prospectivo que acompanhou 60 adolescentes entre 14 e 17 anos em Indianápolis (EUA) por um período aproximado de 2,2 anos (BROWN et al., 2005) foi de 81,7%, sendo que avaliou mais de uma amostra de uma mesma participante em momentos distintos. Enquanto Winer et al. (2003), ao estudarem 553 universitárias entre 18 e 20 anos, no Estado de Washington – EUA, por 24 meses, detectaram a presença de DNA HPV em 19,7% das participantes no início do estudo, com incidência cumulativa de HPV nos 24 meses de 33,9% entre as 148 estudantes que iniciaram a atividade sexual no decorrer do estudo e 38,8% nas 296 mulheres que já tinham vida sexual ativa e teste negativo para infecção pelo HPV no momento da inscrição.

Em Uganda, leste da África, Banura et al. (2011), em uma revisão sistemática, comparando a prevalência de infecção pelo HPV em mulheres HIV positivas e HIV negativas, encontraram uma prevalência que variou de 23,7% a 67,1% em mulheres HIV negativas abaixo de 25 anos em comparação com 41,6% a 75% nas mulheres HIV positivas, demonstrando uma alta prevalência de infecção pelo HPV nessa faixa etária principalmente nas portadoras de HIV.

Sanjosé et al. (2007) em uma revisão sistemática que incluiu 78 estudos de diferentes regiões do mundo, encontraram uma prevalência mundial de infecção genital pelo HPV de 10,4% em mulheres com citologia normal, sendo demonstrado na África a maior prevalência de 22% e a menor prevalência encontrada foi na Ásia,

8%. Todos os estudos incluídos na revisão mostravam a maior prevalência de infecção pelo HPV entre mulheres abaixo de 35 anos e alguns estudos evidenciaram um segundo pico em mulheres com 45 anos ou mais. A partir desses resultados concluíram que mundialmente cerca de 291 milhões de mulheres estariam infectadas por algum tipo de HPV.

Como descrito nos diversos estudos citados a prevalência mundial de infecção pelo HPV é bastante variável e sofre influência das condições sociais, econômicas e comportamentais das diversas populações estudadas. Pode-se observar que as maiores prevalências de infecção pelo HPV ocorrem nas populações com maior incidência de câncer do colo do útero, como no continente Africano. Apesar de existirem diversos estudos sobre a prevalência de infecção genital pelo HPV em mulheres em todas as partes do mundo, ainda há carência desses estudos em jovens abaixo de 20 anos. Provavelmente pelas dificuldades encontradas em compor amostras significativas, pois geralmente estão subjugadas aos cuidados de responsáveis, sendo necessário consentimento esclarecido desses para inclusão das mesmas em estudos. A imaturidade inerente à faixa etária, fatores relacionados à esfera psicológica dessas jovens, como falta de consciência crítica em relação às consequências de seus atos, desconhecimento do status sexual da adolescente pelos familiares, somados à ausência de manifestações clínicas de infecção genital pelo HPV na grande maioria das jovens infectadas, tornam a busca dessa população pelo serviço de saúde ainda mais difícil.

Entre as características sócio demográficas, ter ensino fundamental completo demonstrou associação estatisticamente significativa com a infecção genital pelo HPV. As adolescentes com oito anos ou mais de estudo tiveram chance de infecção para HPV maior que as adolescentes com menos de oito anos de estudo, com prevalência de HPV de 27,6% e 11,6% no primeiro e segundo grupo respectivamente. Já a situação conjugal das adolescentes não mostrou associação significativa para infecção pelo HPV, porém as solteiras apresentaram maior prevalência de HPV (24,7%) comparadas às casadas ou com relacionamentos estáveis (18,5%) (Tabela 9).

Pinto et al. (2011) encontraram prevalência de HPV de 20% em mulheres entre 13 e 25 anos de duas populações distintas da Amazônia Oriental com escolaridade menor ou igual a oito anos e 18,9% nas que relataram mais de oito anos de estudo, sem diferença estatisticamente significativa. Quanto à situação conjugal observaram diferença estatisticamente significativa entre as mulheres da zona rural; com maior prevalência entre as jovens de 13 a 25 anos que eram solteiras, separadas ou viúvas, com prevalência 4,3 maior de infecção pelo HPV em relação as que tinham união estável ou que eram casadas.

Fedrizze et al. (2008) apesar de não encontrarem diferença estatisticamente significativa na correlação entre o grau de escolaridade e a presença do HPV, observaram maior prevalência nas pacientes com nível médio de ensino (29%) e menor prevalência (12%) nas pacientes com mais estudos (nível superior).

Neste estudo a prevalência de HPV entre as que relataram história de tabagismo ou tabagismo atual foi de 18,56% e 22,5% respectivamente, porém não demonstrou diferença significativa em comparação com as que negaram ter fumado ou não fumavam atualmente, 32,4% e 18,18% respectivamente. Assim como não se encontrou correlação entre infecção pelo HPV e ingestão de bebida alcoólica, porém pode-se observar chance de 2,15 vezes maior de infecção entre as que relataram ingerir bebida alcoólica atualmente. Uma possível explicação seria a mudança de comportamento sexual dessas adolescentes sob o efeito do álcool (Tabela 10).

Em vários estudos de prevalência pode-se observar forte correlação do tabagismo com câncer do colo do útero, e com a infecção persistente pelo HPV. Porém na maioria desses estudos essa correlação está intimamente ligada à idade de início e tempo de exposição aos componentes da fumaça do cigarro (PINTO et al., 2002; CASTELLSAGUÉ et al., 2003; GIRIANELLI et al., 2010; FEDRIZZE et al., 2011). Extrapolar tais resultados para amostras de mulheres jovens não é aconselhável, devido ao curto período de tabagismo em geral encontrado.

A idade da coitarca não se mostrou fortemente associada à infecção pelo HPV neste estudo, que encontrou prevalência de 25,5% entre as adolescentes que iniciaram atividade sexual com mais de 14 anos e 17,8% nas adolescentes que

tiveram coitarca com 14 anos ou menos, mostrando probabilidade de infecção pelo HPV um pouco maior no primeiro grupo (Tabela 11).

Um estudo realizado na Amazônia Oriental por Pinto et al. (2011) não encontrou associação entre idade da coitarca e infecção pelo HPV em nenhuma das faixas etárias estudadas; entre as mulheres de 13 a 25 anos encontrou prevalência de 23,1% entre as participantes com coitarca maior que 15 anos e 12,5% nas com coitarca com 15 anos ou menos.

Fedrizzi et al. (2008), em um estudo com 100 mulheres de Florianópolis-SC entre 15 e 54 anos, obtiveram uma prevalência maior do HPV, estatisticamente significativa, nas mulheres com início das relações sexuais em idade igual ou superior a 22 anos (56%), com a segunda maior prevalência no grupo com idade da coitarca igual ou inferior a 15 anos (37%).

Em estudo que avaliou a associação entre idade da coitarca e subsequente infecção por HPV, realizado em três centros brasileiros (São Paulo, Campinas e Porto Alegre), com idade média das participantes de $38,1 \pm 11,0$ anos e idade média da coitarca de $18,5 \pm 4,0$ anos, foi observado que em todos os centros, as mulheres com idade de coitarca abaixo da média apresentaram positividade maior para HPV do que as mulheres com o início da atividade sexual em idade acima da média, revelando diferença estatisticamente significativa, porém no estudo não há dados estratificados por faixa etária das participantes e sim por faixa etária da coitarca (ROTELI-MARTINS et al., 2007).

Silva et al. (2011) ao estudarem 277 mulheres entre 14 e 30 anos, em Portugal, encontraram prevalência de HPV maior entre as participantes com coitarca em idade maior que 16 anos (18,8%) em comparação com as que tiveram coitarca com 16 anos ou menos (15,4%), sem diferença estatisticamente significativa. Porém observaram que mulheres com início de atividade sexual há mais de dois anos estavam associadas à probabilidade 2,36 vezes maior de infecção pelo HPV em comparação com mulheres com menos de dois anos de atividade sexual.

Pode-se perceber alguma divergência entre os estudos citados demonstrando a necessidade de maior investigação da correlação entre a idade de início da

atividade sexual, tempo de início da atividade sexual e a infecção pelo HPV, principalmente em mulheres jovens.

A diferença das prevalências encontradas neste estudo quanto ao número de parceiros sexuais na vida e número de parceiros sexuais novos no último ano, não se demonstrou estatisticamente significativa, tendo sido observado maior prevalência entre as adolescentes que relataram 1 a 2 parceiros sexuais na vida (27,1%) em comparação com as adolescentes com três ou mais parceiros sexuais na vida (16,7%); e as adolescentes que relataram um ou mais parceiros no último ano tiveram maior prevalência de infecção genital pelo HPV (28,6%) em comparação com as adolescentes que negaram parceiros novos nesse período (20%) (Tabela 11).

Apesar de também não terem encontrado diferença estatisticamente significativa Pinto et al. (2011) ao analisarem mulheres na faixa etária de 13 a 25 anos observaram probabilidade 3,5 vezes maior de detecção de HPV entre as participantes com 3 ou mais parceiros sexuais na vida comparadas as que tiveram menos de 3 parceiros sexuais e 2,8 vezes maior entre as que relataram pelo menos um parceiro sexual novo no último ano em comparação com as que negaram parceiro novo neste período.

Winer et al. (2003), em um estudo prospectivo com mulheres entre 18 e 20 anos, igualmente a este estudo, não encontrou uma diferença significativa na detecção de DNA-HPV quando comparou mulheres que relataram 0, 1-2, ou 3 ou mais parceiros no ato da inscrição no estudo, nem quando comparou as virgens das não virgens no momento da inscrição, mas o relato de um novo parceiro sexual cinco a oito meses antes da visita foi associada com um risco aumentado de aquisição de HPV.

Ao comparar a frequência de HPV em relação ao número de parceiros sexuais ao longo da vida, Silva et al. (2011) observaram maior frequência de infecção por HPV entre mulheres de 14 a 30 anos que tiveram 2-5 parceiros (29,8%) e mulheres que iniciaram atividade sexual a menos de dois anos (24,0%).

Fedrizzi et al. (2008), obteve maior prevalência de DNA de HPV positivo entre as mulheres com mais de cinco parceiros (26%) comparando mulheres entre 15 e 54 anos em Santa Catarina sendo que 38% dos casos positivos tinham até dois parceiros sexuais.

A análise multivariada dos dados obtidos no estudo de Dunne et al. (2007), que analisou mulheres entre 14 e 54 anos nos EUA, demonstrou que um número crescente de parceiros sexuais no último ano ou na vida foram independentemente associados com a detecção de HPV, encontrando uma probabilidade de detecção do HPV 4,12 vezes maior nas mulheres que tiveram 3 ou mais parceiros sexuais no último ano e 2,74 vezes maior nas que tiveram 3 ou mais parceiros sexuais na vida.

Estudos que analisam apenas adolescentes são poucos e mostraram pouca associação entre número de parceiros sexuais e infecção pelo HPV, talvez pelo fato da maioria das adolescentes possuírem de 2 a 3 anos de atividade sexual nesses estudos, ou seja, pouco tempo para um número maior de parceiros.

Em relação aos métodos contraceptivos neste estudo, o uso de anticoncepcional oral na vida se mostrou como fator protetor, com maior prevalência entre as adolescentes que negaram uso de anticoncepcional oral (ACO) na vida (33,3%) em comparação ao grupo que relatou uso de ACO (13,5%) (Tabela 12).

Em estudo que avaliou a história natural da infecção pelo HPV em mulheres de 13 a 20 anos realizado por Moscicki et al. (2001) o uso de anticoncepcional oral atual se mostrou um fator protetor para infecção genital pelo HPV. Pinto et al., (2011) também encontraram maior prevalência de HPV entre as mulheres que negaram uso de anticoncepcionais orais (25%) em comparação com as que usaram anticoncepcional oral (15,4%), nas mulheres entre 13 e 25 anos, em duas populações distintas da Amazônia Oriental Brasileira.

Outros estudos com mulheres em diversas faixas etárias apontam o uso de ACO como significativo fator de risco para infecção genital pelo HPV (WINER et al., 2003; CASTELLSAGUÉ et al., 2003; BOSCH et al., 2006; FEDRIZZI et al., 2008; ANDALL-BRERETON et al., 2011).

As variáveis quanto ao método contraceptivo, associadas a maior prevalência da infecção genital, encontradas no presente estudo foi tempo de uso e uso atual de ACO. O grupo de adolescentes que relatou uso de ACO por tempo superior a um ano apresentou prevalência superior (29,6%) a encontrada no grupo que fez uso de ACO por um ano ou menos (4,7%) e o uso de ACO na época da entrevista conferiu maior prevalência (19,2%) em comparação com o não uso (0%) (Tabela 12).

Na análise bivariada pode-se observar que as adolescentes que fizeram uso de ACO por mais de um ano e relataram uso irregular de camisinha apresentaram prevalência de HPV de 36,4% contra nenhuma ocorrência entre as que relataram uso de camisinha em todas as relações e 33,3% entre as que tiveram pelo menos um parceiro novo no último ano em comparação com 26,7% nas adolescentes que negaram parceiros novos neste período (Tabela 13).

O estudo multicêntrico de caso controle realizado pelo grupo de estudo sobre o câncer cervical da IARC em 2002, avaliando os efeitos dos contraceptivos orais sobre o risco de câncer cervical em mulheres com infecção genital por HPV, encontrou forte associação entre o uso prolongado de ACO e câncer cervical nessas mulheres, com probabilidade 4,03 vezes maior nas mulheres que usaram por 10 anos ou mais; e 2,82 vezes maior nas que usaram por 5 a 9 anos comparadas as que não utilizaram ACO.

A OMS reconhece essa forte associação do uso de anticoncepcional hormonal oral e risco de infecção pelo HPV, mas orienta que não seja alterada a estratégia de planejamento familiar por este motivo, pois são maiores os benefícios alcançados pelo uso de anticoncepcionais orais na prevenção de gravidez não planejada, principalmente na fase da adolescência. A repercussão negativa da gravidez na adolescência envolve questões de saúde públicas importantes como, aumento do risco materno e fetal, além de uma série de desfechos negativos para crianças nascidas de mãe adolescentes (maior risco de abuso físico e sexual, envolvimento com drogas, maior risco de infrações com penalidades legais, entre outros).

Neste estudo a frequência de uso da camisinha, sempre ou às vezes/nunca, não demonstrou associação significativa com a infecção genital pelo HPV em

nenhum dos grupos estudados, porém como citado anteriormente o uso irregular da camisinha associado ao uso de ACO por tempo maior que um ano aumentou o risco de infecção nestas adolescentes (Tabelas 12 e 13).

Apesar de ser bem entendido que a camisinha não confere proteção de 100% contra a infecção genital pelo HPV seu uso deve ser encorajado, principalmente nesta população, pois confere proteção contra outras DST, tão prevalentes na população jovem, prevenindo dessa forma que outros agentes infecciosos cervicais aumentem o risco de infecção pelo HPV por causarem lesões no epitélio cervical.

Apesar de não ter sido obtido resultado estatisticamente significativo neste estudo, as adolescentes que relataram DST prévia apresentaram chance 2,07 vezes maior de infecção pelo HPV em comparação com as que negaram DST prévia (Tabela 14).

Pinto et al. (2011) encontraram associação significativa entre história pregressa de DST e infecção por HPV em mulheres com 45 anos ou mais de uma das duas populações estudadas (zona urbana), na Amazônia Oriental Brasileira, com prevalência de 42,9% entre as que relataram DST prévia e 11,8% entre as que negaram, porém não encontraram associação em outras faixas etárias.

Um estudo encontrou prevalência de infecção por *Chlamydia trachomatis* em pacientes com alterações citológicas de 80% comparada com 14,3% em pacientes com citologias normais, com uma razão de prevalência de 5,60 (OLIVEIRA et al., 2008).

Os resultados baseados em relatos das participantes, sem comprovação diagnóstica, pode levar a conclusões errôneas. Principalmente em adolescentes devido o pouco esclarecimento e por basear-se em impressão pessoal, pois na maioria das vezes não foi obtido diagnóstico laboratorial.

A prevalência de infecção genital pelo HPV nas adolescentes que engravidaram, comparada à prevalência das nuligestas, não demonstrou diferença significativa. Quando a amostra das pacientes que engravidaram do presente estudo foi estratificada por idade na primeira gestação, adolescentes que engravidaram com

14 anos ou menos e adolescentes que engravidaram com idade superior a 14 anos, observou-se prevalência maior no primeiro grupo (38,9%) que no segundo (14,3%), com diferença estatisticamente significativa, demonstrando chance de infecção pelo HPV 3,81 vezes maior em adolescentes que engravidaram com 14 anos ou menos (Tabela 12).

Em estudo transversal com 100 mulheres entre 15 e 54 anos em Florianópolis-SC, onde um terço das mulheres HPV positivo nunca engravidou, observou a maior prevalência do vírus nas mulheres com três a quatro partos (28%), seguidas pelas mulheres com cinco ou mais partos (25%), embora não tenha sido estatisticamente significativa (FEDRIZZE et al, 2008). No referido estudo 7% da amostra era composta por mulheres de 15 a 20 anos, mas não há especificação da paridade por faixa etária estudada o que impede tirar conclusões para esta população específica.

GIRIANELLI et al. (2010) estudou 2.059 mulheres entre 25 e 59 anos na baixada Fluminense no Rio de Janeiro e observou que já ter tido parto era efeito protetor para infecção pelo HPV, embora para tipos de alto risco oncogênico a associação não tenha sido estatisticamente significativa.

Estudos do tipo caso-controle para análise de mulheres com infecção genital pelo HPV coordenados pela IARC referentes ao câncer cervical invasivo e fatores de risco ambientais concluíram que mulheres HPV-positivos com sete ou mais gestações a termo tiveram risco 4,0 vezes maior de câncer cervical comparado com mulheres que nunca pariram HPV-positivos com características semelhantes, e 2,0 vezes maiores quando comparadas com mulheres HPV-positivas com uma ou duas gestações a termo (CASTELLSAGUÉ et al., 2006).

Nas últimas décadas a observação da redução média no número de nascimentos e redução na incidência de câncer cervical em países desenvolvidos, ainda não tem uma explicação exata para essa correlação. As possíveis razões fisiológicas que explicam essa maior prevalência encontrada em mulheres com gestações múltiplas envolvem as transformações hormonais inerentes à gravidez ou alterações cervicais relacionadas ao trauma no parto vaginal.

Em diversos trabalhos encontrados na literatura que estudam a correlação da paridade com a prevalência da infecção pelo HPV não estratificam por faixa etária as prevalências encontradas, impedindo dessa forma que os resultados obtidos serão extrapolados para o universo de mulheres jovens ou adolescentes. De forma geral a prevalência de gestações e parto em adolescentes é baixa não se encontrando grande diferença nas diversas fases da adolescência. Porém parece haver relação quanto à gestação em idades muito precoces, possivelmente pelas condições físicas dessas meninas ainda em formação associadas às transformações hormonais precoces.

As alterações celulares encontradas, nas citologias do grupo de adolescentes deste estudo, foram LIE de baixo grau e ASCUS. Não sendo detectado nenhum caso de LIE de alto grau ou lesão invasiva. O que confirma achados de outros estudos, mostrando ser rara a ocorrência de lesão de alto grau nesta faixa etária apesar da infecção pelo HPV. A prevalência de infecção genital pelo HPV encontrada em adolescentes com achado citológico de ASCUS (50%) ou LIE de baixo grau (66,7%) em comparação com a prevalência em citologias normais demonstrou diferença estatisticamente significativa, demonstrando forte associação da infecção pelo HPV e alterações citológicas no esfregaço cervical (Tabela 14).

Ayres et al. (2010) em uma revisão sistemática sobre a prevalência de infecção por HPV de acordo com achado citológico encontraram prevalências entre 10,4% e 24,5% em mulheres com achado citológico normal, em diversas faixas etárias.

Um estudo realizado em Natal – Rio Grande do Norte, no período de 2001 a 2002, com mulheres entre 15 e 65 anos, analisou a prevalência de infecção pelo HPV em mulheres com citologia normal, LSIL e HSIL, e encontrou prevalências estatisticamente significantes de 24,5%, 58,5% e 77,6% respectivamente, mostrando que a infecção cervical pelo HPV aumenta o risco tanto de LSIL como HSIL. Sendo que as mulheres com mais de 34 anos apresentaram maior risco para LSIL e as com mais de 45 anos um maior risco para HSIL (FERNANDES et al, 2009).

Brown et al. (2005) em estudo longitudinal que acompanhou adolescentes de 14 a 17 anos em Indianápolis - EUA, encontraram alta frequência de citologias

alteradas (37%), sendo ASCUS a alteração mais comum (58,3%). Houve associação significativa entre infecção por HPV e exame citológico alterado, com predomínio de infecção por HPV de alto risco.

Segundo dados da OMS obtidos a partir de uma meta-análise realizada nos 5 continentes a prevalência mundial de infecção pelo HPV em mulheres com citologia normal encontrada foi 11,4%, variando de 8,1% a 22,3%. Em mulheres abaixo de 25 anos encontraram uma prevalência de 20,8%, maior prevalência, seguida por 13,5% em mulheres entre 25 e 34 anos. As regiões onde se encontrou maiores e menores prevalências foram África e Ásia com 22,3% e 8,1% respectivamente. Na América do Sul a prevalência geral encontrada foi 13,2%, sendo 20,6% em mulheres abaixo de 25 anos, 14,6% entre 25 e 34 anos, 10,4% entre 35 e 44 anos, 10,2% entre 45 e 54 anos e 12,4% com 55 anos ou mais. No Brasil a prevalência encontrada foi 19,6% com maior prevalência em mulheres abaixo de 25 anos (19,6%) e menor em mulheres com 54 anos ou mais (10,6%) (SANJOSÉ et al., 2007; BRUNI et al., 2009).

Entre os tipos de HPV testados neste estudo o mais prevalente foi o HPV 58 (31%) e o menos comum foi o HPV 11 (3,4%). Entre as citologias normais os mais frequentes foram os HPV de alto risco 18 e 58 seguidos pelos HPV de alto risco 16 e 31. Já nas citologias alteradas houve predomínio dos HPV de alto risco 35 e 58 (Tabela 1 e 3). Das 29 amostras positivas para DNA HPV, 14 eram positivas para pelo menos um dos quatro tipos de HPV da vacina quadrivalente (Figura 10).

Segundo dados da OMS a partir de uma meta-análise nos 5 continentes, na América do Sul o HPV mais prevalente em citologias normais é o HPV 16 (2,7%) assim como nas LIE de baixo grau e LIE de alto grau, com 28,2% e 46,2%, respectivamente. No Brasil os dados são muito semelhantes, em citologias com diagnóstico de LIE de baixo grau o HPV mais prevalente é o HPV 16 (24,3%) e em citologias com diagnóstico de LIE de alto grau também predomina a infecção pelo HPV 16 (46,1%) (SANJOSÉ et al., 2007; BRUNI et al., 2009).

Os tipos de HPV com maior prevalência mundial são os HPV 16 e 18, porém em citologias normais suas prevalências caem, sendo mais comuns em mulheres com câncer cervical (SANJOSÉ et al., 2007).

Em estudo realizado em São Paulo e Campinas a partir de uma amostra de 2.300 mulheres entre 15 e 65 anos, a prevalência de HPV de alto risco encontrada foi 27,1% em mulheres abaixo de 25 anos. Quanto ao resultado das citologias, no estudo citado, foi detectado HPV de alto risco em 14,3% das citologias normais, 77,8% das lesões escamosas de alto grau e em 100% dos casos de carcinoma (RAMA et al., 2008).

Girianne et al. (2010) observaram uma prevalência expressivamente maior de HPV de baixo e alto risco em mulheres entre 25 e 29 anos, 19,4% e 6,3% respectivamente, ao estudarem 2.059 mulheres entre 25 e 59 anos.

Fedrizze et al. (2008) ao avaliarem a prevalência de HPV de baixo e alto risco conforme o uso de anticoncepcional oral, não encontraram diferença significativa (14% vs. 12%). No presente estudo em 20,7% das amostras positivas para DNA HPV não se identificou o tipo viral e em 41,4% observou-se infecção por mais de um tipo de HPV.

Dunne et al. (2007) encontraram prevalência de infecção por HPV de alto risco de 15,2% e 17,8% de HPV de baixo risco em mulheres entre 14 e 59 anos estudadas nos Estados Unidos, com maior prevalência tanto para os HPV de alto risco como de baixo risco entre as mulheres de 20 a 24 anos, sendo observado um predomínio de HPV de alto risco entre as mulheres com idade entre 14 e 19 anos, que compunham 6,2% da amostra. 23,9% das amostras positivas para HPV apresentaram infecção por dois tipos de HPV e 16% tiveram 3 ou mais tipos de HPV detectados. Os HPV 62, 84, 53, 89 e 61 foram os mais comuns nesta ordem. Os HPV tipos 6, 11, 16 ou 18, foram detectados em 3,4% dos participantes do estudo citado, correspondendo a 3,1 milhões de mulheres com infecção prevalente com tipos de HPV incluídos na vacina HPV quadrivalente.

A elevada prevalência de infecção por HPV em mulheres adolescentes sexualmente ativas é um problema bastante preocupante de saúde pública. Em geral vários tipos de HPV estão envolvidos, sendo que um predomínio de HPV de alto risco tem sido observado em diversos estudos, aumentando o risco de infecção persistente e evolução para displasia cervical. A perspectiva de prevenção primária pela vacina bivalente ou quadrivalente para HPV, trás a maior necessidade de

conhecermos a prevalência da infecção simples e múltipla pelo HPV na população, em especial nas adolescentes consideradas grupo de risco, devido ser nesta época da vida que geralmente ocorre o primeiro contato sexual e por apresentarem maior tendência a comportamento sexual de risco. É importante oferecer programas de vacinação contra o HPV antes que as meninas se tornem sexualmente ativas e devem-se considerar outros tipos de HPV de alto risco que não o 16 e 18, para desenvolvimento de novas gerações de vacina.

8 CONCLUSÕES

A partir dos objetivos propostos neste estudo pode-se concluir que:

- A prevalência da infecção genital pelo HPV na população de adolescentes, atendidas na Unidade de Referência Materno-Infantil e Adolescente de Belém, estudada neste trabalho foi de 22%;
- Os fatores de risco associados à infecção genital por HPV encontrados neste estudo foram escolaridade superior a oito anos, coitarca com idade maior que 14 anos, uso de anticoncepcional oral por mais de um ano, uso atual de anticoncepcional oral, gravidez com 14 anos ou menos e achado citológico anormal.
- Os tipos de HPV detectados no material cervicovaginal das adolescentes foram os HPV: 6,11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58, com predomínio dos HPV de alto risco demonstrando que essas jovens constituem um importante grupo de risco para câncer cervical;
- Das 29 amostras positivas para DNA HPV, 14 eram positivas para pelo menos um dos quatro tipos de HPV da vacina quadrivalente, enquanto 9 das amostras foram positivas para outros tipos e em 6 amostras positivas não foi identificado o tipo de HPV;
- O predomínio de HPV de alto risco não imunoprevenível nas amostras cervicais, demonstra a necessidade de novas políticas de prevenção primária e secundária, que envolvam as adolescentes através de discussão e orientação motivando-as a participar ativamente na promoção da própria saúde, bem como investimento em pesquisa para desenvolvimento de vacinas mais abrangentes.

REFERÊNCIAS

AIDÉ, S.; ALMEIDA, G.; VAL, I.; VESPA JUNIOR, N.; CAMPANER, A.B.. Neoplasia Intraepitelial Cervical. **DST - J. bras. Doenças Sex. Transm.**, v. 21, n. 4, p. 166-170, 2009.

ANDALL-BRERETON, G.M.; HOSEIN, F.; SALAS, R.A.; MOHAMMED, W.; MONTEIL, M.A.; GOLESKI, V.; SEVERINI, A.; QUESNEL, S.M.M.; CARRINGTON, C.V.F.; BOODRAM, L.L.; BOISSON, E.; AKPAKA, P.E.; PAUL, R.C. Human papillomavirus genotypes and their prevalence in Trinidad. **Rev. Panam. Salud. Pública**, v. 29, n. 4, 2011.

AYRES, A.R.; SILVA, G.A. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n. 5, p. 963-974, 2010.

AZEVEDO, V.N.G.; DIAS JUNIOR, L.B.; DEMACHK, S.; LIMA, F.A.S. Frequência das neoplasias intraepiteliais cervicais em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana adquirida. **Rev. Para. Med.**, v. 20, n. 2, jun. 2006.

BADANO, I.; PEDROZO, R.W.; DIAZ, L.S.R.; GALUPPO, J.A.; PICCONI, M.A.; CAMPOS, R.H.; LIOTTA, D.J. Human papillomavirus (HPV) detection and Papanicolaou cytology in low-resource women in Posadas city, Misiones, Argentina. **Revista Argentina de Microbiologia**, v. 43, p. 263-267, 2011.

BANURA, C.; MIREMBE, F.M.; KATAHOIRE, A.R.; NAMUJJU, P.B.; MBONYE, A.K.; WABWIRE, F.M. Epidemiology of HPV genotypes in Uganda and the role of the current preventive vaccines: A systematic review. **Infections Agents and Cancer**, v. 6, n. 11, 2011.

BASEMAN, J.G.; KOUTSKY, L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. **J. Clin. Virol.**, v. 32, n. 1, p. 16-24, 2005.

BOSCH, F.X.; QIAO, Y.; CASTELLSAGUÉ, X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 94, n. 1, p. 2-21, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev). **Falando sobre câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: MS, 2002. p.15.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: INCA, 2011. 104p.

BROWN, D. R. et al. A Longitudinal Study of Genital Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Closely Followed Adolescent Women. **J. Infect. Dis.**, v. 191, n. 2, p. 182-192, jan. 2005.

BRUNI, L.; DIAZ, M.; CASTELLSAGUÉ, X.; FERRER, E.; BOSCH, X.; SANJOSÉ, S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. **The Journal of Infections Diseases**, v. 202, n. 12, p. 1789-1799, 2010.

BURD, E. M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 1, p. 1-17, jan. 2003.

BURG, S.H.V.D.; PALEFSKY, M.J. Human immunodeficiency virus and human papilloma virus – why HPV - induced lesions do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful. **Journal of Translational Medicine**, p. 7:108, dec. 2009.

CAMARA, G.N.N.L.; CRUZ, M.R.; VERAS, V.S.; MARTINS, C.R.F. Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. **Universitas Ciências da Saúde**, v. 1, n. 1, p. 149-158, 2003.

CASTELLSAGUÉ, X.; DÍAZ, M.; SANJOSÉ, S.; MUÑOZ, N.; HERRERO, R.; FRANCESCHI, S.; PEELING, W. R.; ASHLEY, R.; SMITH, J.S.; SNIJDERS, P.J.S.; MEIJER, C.J.F.M.; BOSCH, F.X. Worldwide Human Papillomavirus Etiology of Screening and prevention. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 5, mar. 2006.

CASTELLSAGUÉ, X.; MUÑOZ, N. Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis - Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, v. 31, p. 20-28, 2003.

CAVALCANTI, S.M.B.; CARESTIATO, F.N. Infecções causadas pelos Papilomavírus humanos: atualização sobre aspectos virológicos, epidemiológicos e diagnóstico. **DST - J. bras. Doenças Sex. Transm.**, v. 18, n. 1, p. 73-79, 2006.

CDC. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/healthyyouth/sexualbehaviors/index.htm>>. Acesso em: 17/03/2011.

CESAR, J.A.; HORTA, B.L.; GOMES, G.; HOULTHAUSEN, R.S.; WILLRICH, R.W.; KAERCHER, A.; IASTRENSKI, F.M. Fatores associados a não realização de exame citopatológico de colo uterino no extremo Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p. 1365-1372, set./out. 2003.

CIRINO, F.M.S.B.; NICHATA, L.Y.I.; BORGES, A.L.V. Conhecimento, atitude e práticas na prevenção do câncer de colo uterino e HPV em adolescentes. **Escola Ana Nery Rev de Enferm.**, v. 14, n. 1, p. 126-134, 2010.

DOORBAR, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. **Clinical Science**, v. 110, p. 525-541, 2006.

DUNNE, E.F.; UNGER, E.R.; STERNBERG, M.; MCQUILLAN, G.; SWAN, D.C.; PATEL, S.S.; MARKOWITZ, L.E. Prevalence of HPV infection among females in the United States. **JAMA**, v. 297, n. 8, feb. 2007.

FEBRASGO - FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento. Projeto diretrizes. Brasil, 2002. Disponível em: <<http://www.febrasgo.org.br/arquivos/diretrizes/079.pdf>>. Acesso em: 19/04/2012.

FEDRIZZI, E.N.; SCHLUP, C.G.; MENEZES M.E.; CAMPOS, M.O. Infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) em mulheres de Florianópolis, Santa Catarina. **DST - J. bras. Doenças Sex. Transm.**, v. 20, n. 2, p. 73-79, 2008.

FERNANDES, J.V.; MEISSNER, R.V.; CARVALHO, M.G.F.; FERNANDES, T.A.A.M.; AZEVEDO, P.R.M.; VILLA, L.L. Prevalence of HPV infection by cervical cytologic status in Brazil. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 105, p. 21-24, 2009.

GARFIELD, E. All sorts of warts – separating facts from fiction. **Current contents**, v. 9, p. 59-67, 1998.

GHITTONI, R.; ACCARDI, R.; UZMA, H.; GHEIT, T.; BAKARY, S.; TOMMASINO, M. The biolocal properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. **Virus Genes**, v. 40, n. 1, p. 1-3, 2010.

GIRIANELLI, V.R.; THULER, L.C.S.; SILVA, G.A. Prevalência de HPV em mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família na Baixa Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 32, n. 1, p. 39-46, 2010.

GONÇALVES, M.A.G.; DONALDI E.A. Immune Cellular Response to HPV: Current Concepts. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2004.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. Câncer do colo do útero. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio>. Acesso em: 09/03/2011.

HAUSEN, Z. H. Papillomavirus infections - a major causa of human cancer. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1288, p. F55-F78, 1996.

HAVERKOS, H.; ROHER, M.; PICKWORTH, W. The cause of invasive cervical cancer could be multifactorial. **Biomed Pharmacother**, v. 54, n. 1, p. 54-59, 2000.

HO, Y.G.; BIERMAN, R.; BEARDSLEY, L.; CHANG, C.J.; BURK, E.R.D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. **New England Journal of Medicine**, v. 338, p. 423-428, 1998.

HORVATH, C.A.J.; BOULET, G.A.V.; RENOUX, V.M.; DELVENNE, P.O.; BOGERS, J.P.J. Mechanisms of cell entry by human papillomavirus: an overview. **Virology Journal**, v. 11, p. 7, 2010.

IARC - International Agency for Research on Cancer. **Cervical Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008**. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>>. Acesso em 19/04/2012.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2011(a). 118 p.

INCA. Ministério da Saúde. **Câncer do colo do útero**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio>. Acesso em: 09/03/2011(b).

KJELLBERG, L.; HALLMANS, G.; AHREN, A.M.; JOHANSSON, R.; BERGMAN, F.; WADELL, G.; ANGSTRÖM, T.; DILLNER, J. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. **British Journal of Cancer**, v. 82, n. 7, p. 1332-1338, 2000.

LONGWORTH, M.S.; LAIMINS, L.A. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 68, p. 362-372, jun. 2004.

MACHADO, P.R.L.; ARAÚJO, M.I.A.S.; CARVALHO, L.; CARVALHO, E.M. Mecanismos de resposta imune às infecções. **An bras. Dermatol.**, rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647-664, nov./dez. 2004.

MADKAN, V.K.; NORRIS, C.R.H.; STEADMAN, M.C.; ARORA, A.; MENDOZA, N.; TYRING, S.K. The Oncogenic Potential of Human Papillomaviruses: A Review on the Role of Host Genetics and Environmental Cofactors. **A British Journal of Dermatology**, v. 157, n. 2, p. 228-241, 2007.

MARTIN, P.; KILANY, L.; GARCIA, D.; LÓPEZ-GARCIA, A.M.; MARTÍN-AZAÑA, M.J.; ABRAIRA, V.; BELLAS, C. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. **BMC Infectious Diseases**, v. 11, n. 316, p. 5, 2011.

MORETTI, E.; ROVANI, I. Os sentimentos das adolescentes em relação à imagem corporal. **Revista Brasileira de sexualidade Humana**, v. 7, n. 2, p. 202-219, 1996.

MOSCICKI, A.B.; HILLS, N.; SHIBOSKI, S.; POWELL, K.; JAY, N.; HANSON, E.; MILLER, S.; CLAYTON, L.; FARHAT, S.; BROERING, J.; DARRAGH, T.; PALEFSKY, J. Risks for Incident Human Papillomavirus Infection and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Developm. **JAMA**, v. 285, n. 23, jun. 2001.

MÜNGER, K.; SCHEFFNER, M.; HUIBREGTSE, J.M.; HOWLEY, P.M. Interactions of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumour suppressor gene products. **Cancer Surv.**, v. 12, p. 197-217, 1992.

MUÑOZ, N.; CASTELLSAGUÉ, X.; GONZÁLEZ A.B.; GISSMANN, L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, p. S3/1-S3/10, 2006.

MARTINS, N.; RIBALTA, J.C.L. **Patologia do trato genital inferior**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2005, 1012pg.

NEDEFF, C. Contribuições da sexologia sobre a sexualidade do adolescente: uma revisão bibliográfica. **Revista eletrônica de psicologia**, Curitiba, n. 3, out. 2003.

OLIVEIRA, M.L.; AMORIM, M.M.R.; SOUZA, A.S.R.; ALBUQUERQUE, L.C.B.; COSTA, A.A.R. Infecção por Chlamydia em pacientes com e sem lesões intra-epiteliais cervicais. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 54, n. 6, p. 506-512, 2008.

OSÓRIO, L. C. **Adolescente hoje**. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992.

PINTO, D.S.; FUZII, H.T.; QUARESMA, J.A.S. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p. 769-778, abr. 2011.

RAMA, C.H.; ROTELI-MARTINS, C.M.; DERCHAIN, M.S.F.; LONGATTO-FILHO, A.; GONTIJO, R.C.; SARIAN, L.O.Z.; SYRJÄNEN, K.; ALDRIGHIV, J.M. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Rev. Saúde Pública**, v. 42, n. 1, p. 123-130, 2008.

RIVOIRE, W.A.; CORLETA, H.V.E.; BRUM, I.S.; CAPP, E. Biologia molecular do câncer cervical. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v. 6, n. 4, p. 447-451, out./dez. 2006.

ROBERTS, S.; ASHMOLE, I.; GIBSON, L.J.; ROOKES, S.M.; BARTON, G.J.; GALLIMORE, P.H. Mutational Analysis of Human Papillomavirus E4 Proteins: Identification of Structural Features Important in the Formation of Cytoplasmic E4/Cytokeratin Networks in Epitheli. **Journal of Virology**, v. 68, n. 10, p. 6432-6445, oct. 1994.

ROSA, M.I.; MEDEIROS, L.R.; ROSA, D.D.; BOZZETI, M.C.; SILVA, F.R.; SILVA, B.R. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 953-964, mai. 2009.

ROSENBLATT, C.; WROCLAWSKI, E.R.; LUCON, A.M.; PEREYRA, E.A.G. Biologia do HPV. In: ROSENBLATT, C. **HPV na prática clínica**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. Cap. 2, p. 7-23.

ROTELI-MARTINS, C.M.; LONGATTO FILHO, A.; HAMMES, L.S.; DERCHAIN, S.F.M.; NAUD, P.; MATOS, J.C.; ETLINGER, D.; SARIAN, L.; GONTIJO, R.C.;

MAEDA, M.Y.S.; SYRJÄNEN, K.J. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subseqüente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 29, n. 11, p. 580-587, 2007.

SANJOSÉ, S.; DIAZ, M.; CASTELLSAGUÉ, X.; CLIFFORD, G.; BRUNI, L.; MUÑOS, 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.**, v. 7, n. 7, p. 453-459, 2007.

SANTANA, E.A.; BISELLI, P.M.; BISELLI, J.M.; ALMEIDA, M.T.G.; BERTELLI, E.C.P. Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção. **Arquivos de ciências da saúde.**, v. 15, n. 4, p. 203-208, out./dez. 2008.

SILVA, J.; RIBEIRO, J.; SOUSA, H.; CERQUEIRA, F.; TEIXEIRA, A.L.; BALDAQUE, I.; OSÓRIO, T.; MEDEIROS, R. Oncogenic HPV Types Infection in Adolescents and University Women from North Portugal: From Self-Sampling to Cancer Prevention. **Journal of Oncology**, v. 2011, n. 953469, p. 8, 2011.

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. 285-291, 2006.

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

STOLER, M. H. Human papillomavirus biology and cervical neoplasia: implications for diagnostic criteria and testing. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 127, n. 8, p. 935-939, 2003.

THOMAS, M.; BANKS, L. Human papillomavirus (HPV) E6 interactions with Bak are. **Journal of General Virology**, v. 80, p. 1513-1517, 1999.

THOMAS, M.; BANKS, L. Human papillomavirus (HPV) E6 interactions with bak are conserved amongst e6 proteins from high and low risk HPV types. **Journal of General Virology**, v. 80, p. 1513-1517, 1999.

TIBA, I. **Adolescentes: quem ama educa**. 15. ed. São Paulo: Integrare Editora, 2005.

TIM, V.; XUEFENG, L.; YUAN, H.; SCHLEGEL, RICHARD. Human papillomavirus E6 and Myc proteins associate in vivo and bind to and cooperatively activate the telomerase reverse transcriptase promoter. **PNAS**, v. 100, n. 14, p. 8211-8216, jul. 2003.

VITIELLO, N.; CONCEIÇÃO, I. S. C. O exercício da sexualidade na adolescência I: aspectos biopsicossociais. **Revista Brasileira de sexualidade Humana**, v. 1, n. 2, p. 14-28, 1990.

WEAVER, B. A. Epidemiology and Natural History of Genital Human Papillomavirus Infection. **JAOA**, v. 106, n. 3, p. S2:S8, mar. 2006.

WHI - World Health Organization. The human Papillomavirus. Disponível em: <http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index3.html>. Acesso em: 19/04/2012.

WINER, R.L.; LEE, S.; HUGHES, J.P.; ADAM, D.E.; KIVIA, N.B.; KOUTSKY, L.A. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, n. 3, p. 218-226, 2003.

ANEXOS ANEXO A

Universidade Federal do Pará/Núcleo de Medicina Tropical/PPG em Doenças Tropicais – 2010
Projeto: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos e Moleculares da Infecção Genital pelo *Papillomavirus humano*

Ficha de Levantamento Clínico e Epidemiológico

<p>1. Data da coleta: ____/____/____</p> <p>2. Citologia/Registro: _____</p> <p>3. Idade: _____ anos</p> <p>4. Estado civil atual: <input type="checkbox"/> Solteira <input type="checkbox"/> Casada/companheiro <input type="checkbox"/> Separada <input type="checkbox"/> Viúva</p> <p>5. Escolaridade: <input type="checkbox"/> Analfabeta/Fundamental incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental completo <input type="checkbox"/> Médio incompleto <input type="checkbox"/> Médio completo <input type="checkbox"/> Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo <input type="checkbox"/> Pós-graduação</p> <p>6. Tabagismo:</p> <p>6.1. Já fumou cigarros na vida? <input type="checkbox"/> Não (se não, passe para a pergunta 7.1.) <input type="checkbox"/> Sim. Com que idade iniciou? _____ ou <input type="checkbox"/> Não lembra</p> <p>6.2. Fuma cigarros atualmente? <input type="checkbox"/> Não. Com que idade parou? _____ ou <input type="checkbox"/> Não lembra <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>6.3. Em média, quantos cigarros você fuma/fumava por dia/semana _____ por dia ou _____ por semana ou <input type="checkbox"/> Não lembra</p> <p>7. Etilismo:</p> <p>7.1. Já consumiu bebidas alcoólicas na vida? <input type="checkbox"/> Não (se não, passe para a pergunta 8.1.) <input type="checkbox"/> Sim. Com que idade iniciou? _____ ou <input type="checkbox"/> Não lembra</p> <p>7.2. Consome bebida alcoólica atualmente? <input type="checkbox"/> Não. Com que idade parou? _____ ou <input type="checkbox"/> Não lembra <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>7.3. Com que frequência você usa/usava bebida alcoólica? <input type="checkbox"/> Todo dia <input type="checkbox"/> 5 a 6 dias na semana <input type="checkbox"/> 3 a 4 dias na semana <input type="checkbox"/> 1 a 2 dias na semana <input type="checkbox"/> 3 a 4 dias no mês <input type="checkbox"/> 1 a 2 dias no mês <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez no mês <input type="checkbox"/> Não lembro</p> <p>8. História Sexual:</p> <p>8.1. Frequência de relações sexuais ou contato de genital com genital: _____ vezes por semana OU _____ vezes por mês OU _____ vezes por ano <input type="checkbox"/> Nenhuma vez no último ano. Quanto tempo faz que teve relação sexual ou contato genital com genital? _____ anos.</p> <p>8.2. Idade da primeira relação sexual: ____ ou <input type="checkbox"/> Não lembra</p> <p>8.3. Quantos parceiros sexuais você teve na vida? _____ ou <input type="checkbox"/> Não lembra</p> <p>8.4. Quantos parceiros sexuais você teve no último ano?</p>	<p>_____ ou <input type="checkbox"/> Não lembra</p> <p>8.5. Quantos parceiros novos você teve no último ano? _____ ou <input type="checkbox"/> Não lembra</p> <p>9. História Anticoncepcional:</p> <p>9.1. Já utilizou anticoncepcionais orais (pílula) na vida? <input type="checkbox"/> Não (se não, passe para a pergunta 9.3) <input type="checkbox"/> Sim. Com que idade iniciou? _____ ou <input type="checkbox"/> Não lembra</p> <p>9.2. Ainda utiliza anticoncepcionais orais (pílula) atualmente? <input type="checkbox"/> Não. Com que idade parou? _____ ou <input type="checkbox"/> Não lembra <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>9.3. Já utilizou preservativo (camisinha) masculino ou feminino na vida? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>9.4. Caso sim, com que frequência? <input type="checkbox"/> Em todas as relações sexuais <input type="checkbox"/> Às vezes</p> <p>10. História reprodutiva:</p> <p>10.1. Nº de gestações <input type="checkbox"/> Nº de partos <input type="checkbox"/> Nº de abortos <input type="checkbox"/></p> <p>10.2. Idade na 1ª gestação: _____ anos</p> <p>11. História Ginecológica:</p> <p>11.1. Quantos exames de PCCU (preventivo) você realizou na vida? <input type="checkbox"/> Este é o primeiro <input type="checkbox"/> 2 a 3 vezes <input type="checkbox"/> 4 a 5 vezes <input type="checkbox"/> 6 a 10 vezes <input type="checkbox"/> Mais de 10 vezes</p> <p>11.2. Ano do último PCCU (preventivo) _____</p> <p>11.3. Você já teve alguma DST (doença sexualmente transmissível) na vida? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Qual?</p> <p>11.4. Na vida sexual ativa, já apresentou algum problema genital como corrimento vaginal anormal, coceira excessiva ou irritação? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>12. Dados laboratoriais:</p> <p>12.1. Citologia Cervical: <input type="checkbox"/> Sem lesão <input type="checkbox"/> Alterações inflamatórias <input type="checkbox"/> Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASCUS) <input type="checkbox"/> Atipias Glandulares de Significado Indeterminado (AGUS) <input type="checkbox"/> Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau (NIC I) <input type="checkbox"/> Lesões Intraepiteliais de Alto Grau (NIC II e III) <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma <i>in situ</i> <input type="checkbox"/> Carcinoma de Células Escamosas Estágios I a IV <input type="checkbox"/> Outros tipos histológicos raros</p> <p>12.2. Infecção por HPV (presente quando o DNA do HPV for detectado pela PCR): <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p>
--	---

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO GENITAL PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM ADOLESCENTES DA REGIÃO METROPOLITANA DE BELÉM.

Este documento foi apresentado em sua totalidade à paciente; nenhuma página ou seção foi omitida. O conteúdo do documento foi explicado verbalmente à participante.

Introdução

Este documento dará a você e a seu responsável legal 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 *Papilomavírus humano* (HPV) entre adolescentes 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 o estudo detalhadamente. Você e seu responsável legal deverão 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 mesmo ao seu responsável legal.

Posteriormente, durante o seu exame ginecológico de rotina que será realizado normalmente por um médico, enfermeiro ou técnico de enfermagem 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 e ao seu responsável legal 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 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 adolescentes 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 adolescentes 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 e/o seu responsável legal tiver alguma dúvida, por favor, entre em contato com o pesquisador responsável pelo projeto: Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma, no Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, localizado na Travessa Generalíssimo Deodoro, nº 96, sala da Pós-graduação, Fone: 3241-4681.

Consentimento Livre e Esclarecido da adolescente

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 consequências 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 da adolescente) _____, por este meio e de livre e espontânea vontade, dou o meu consentimento para participar deste estudo.

Assinatura da adolescente: _____

Data: _____ Hora: _____

Consentimento do responsável legal

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 consequências 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 menor: _____

Data: _____ Hora: _____

Assinatura da testemunha: _____

Data: _____ Hora: _____

Assinatura do entrevistador: _____

Data: _____ Hora: _____

Assinatura da pesquisador responsável: _____

Data: _____ Hora: _____