



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

**FRANCIARA BATISTA CASANOVA**

**PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES  
PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ATENDIDAS NO  
SERVIÇO DE ATENDIMENTO ESPECIALIZADO DE IMPERATRIZ-MA**

IMPERATRIZ- MA

2012

**FRANCIARA BATISTA CASANOVA**

**PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES  
PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ATENDIDAS NO  
SERVIÇO DE ATENDIMENTO ESPECIALIZADO DE IMPERATRIZ-MA**

Dissertação de Mestrado apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>. Dra. Hellen Thais Fuzii

IMPERATRIZ-MA

2012

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

---

Casanova, Franciara Batista.

Prevalência do papilomavírus humano em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana atendidas no serviço de atendimento especializado de Imperatriz-MA / Franciara Batista Casanova; 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. Doenças por papilomavírus – Imperatriz (MA). 3. Infecções por HIV. 4. Útero - Câncer – Imperatriz (MA) I. Fuzii, Hellen Thais, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 616.911098121

---

Ficha catalográfica elaborada por Valdenira Moreira, NMT/UFPA



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

**FRANCIARA BATISTA CASANOVA**

**PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES  
PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ATENDIDAS NO  
SERVIÇO DE ATENDIMENTO ESPECIALIZADO DE IMPERATRIZ-MA**

Dissertação de mestrado apresentada para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Aprovada em:  
Conceito:

**Banca Examinadora**

---

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Dra. Hellen Thais Fuzii**  
Orientadora – NMT/UFPA

---

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Luisa Caricio Martins**  
Membro - NMT/UFPA

---

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Edna Aoba Yassui Ishikawa**  
Membro - NMT/UFPA

---

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Givago da Silva Souza**  
Membro - NMT/UFPA

Aos meus pais Francisco e Aracy, por todo amor e incentivo em minha vida.

Meu irmão Roberto (in memoriam), sua partida deixou um imenso vazio, mais seu exemplo ilumina meu dias.

Meu esposo, Maurício, por estar sempre ao meu lado, me fazer feliz e por ser este profissional brilhante.

As minhas filhas Maysa e Nathália, por me permitirem sentir o maior amor que existe.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus por todas as minhas lutas e vitórias. Sem ELE nada é possível.

A minha orientadora professora Hellen Thais Fuzzii por sua competência e dedicação em ensinar por amor e fazer da pesquisa uma aventura gostosa de ser vivida.

A todos os professores do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA por me darem a honra de compartilhar seus ensinamentos. Em especial a professora Maria da Conceição, que não mediu esforços para que a pós-graduação acontecesse.

A amiga Alda Emídia, pelo companheirismo em todos os momentos de minha vida. Sempre me incentivando e fazendo com que eu acredite em meus sonhos.

Ao meu filho querido do coração Edem Milhomem, conviver com você é um eterno aprendizado. Quanta sabedoria e humildade, tu és um presente de Deus em minha vida.

As companheiras Adriana Pinto e Milena Freitas, por todos os momentos vividos no dia a dia, é muito bom poder contar com apoio de vocês.

Minha amiga Sheila Elke, você me mostrou novos caminhos e acreditou na minha vitória, hoje quero dividir com você esta conquista. Obrigada por tudo.

A equipe de profissionais do SAE, em especial a Iraceli Santos pela disponibilidade em coletar as amostras.

A todas as pacientes que enfrentaram seus medos e aceitaram participar da pesquisa.

A FACIMP pelo incentivo e colaboração na realização da pós-graduação.

Ao CNPQ pelo apoio financeiro ao projeto de Pesquisa.

Minha alma tem o peso da luz. Tem o peso da música. Tem o peso da palavra nunca dita, prestes quem sabe a ser dita. Tem o peso de uma lembrança. Tem o peso de uma saudade. Tem o peso de um olhar. Pesa como pesa uma ausência. E a lágrima que não se chorou. Tem o imaterial peso da solidão no meio de outros.

Clarice Lispector

## RESUMO

O presente trabalho tem objetivo de avaliar a prevalência do HPV e os fatores de risco associados à coinfeção HIV HPV. Foram analisadas 78 amostras cervicais de mulheres HIV-positivas atendidas no SAE do Programa Municipal de DST/AIDS de Imperatriz do Maranhão. Realizaram-se os exames de citopatologia e amplificação por PCR. Como instrumento para coleta de dados foi utilizado um questionário. A positividade do DNA de HPV foi de 74,36%. Em nosso estudo a citologia diagnosticou alterações em 16 (20,51%) dos casos. Foi detectado DNA HPV em 71% das pacientes com citologia classificada como inflamatória, e 93,7% das citologias alteradas. Dentre as alterações destacamos ASCUS com 100%; ASCUH 100%; LIE de baixo grau 100%; LIE de alto grau 66,6%. Analisando os fatores de risco sócio-demográficos desta população em relação a prevalência da infecção pelo HPV, notou-se que mulheres que relataram nunca ter feito uso de álcool apresentaram maior prevalência 87,5% e mulheres que fazem uso de cigarro atualmente, 84,6% estavam infectadas pelo HPV. Não houve diferenças entre as variáveis “situação marital”, “escolaridade”, “número de parceiros”, “uso de preservativo” e “uso de anticoncepcional”, ocorrendo perfil semelhante. Esse estudo foi o pioneiro na cidade de Imperatriz e comprovou uma alta prevalência da co-infecção. O combate ao câncer de útero deve ser adotado como uma prioridade dos serviços de saúde pública por se tratar de doença com potencial para a prevenção, cujo rastreamento é eficaz.

Palavras-chave: Coinfeção. HIV. HPV. Câncer de útero.



## ABSTRACT

This work aims to assess the prevalence of HPV and the risk factors associated to the co-infection HIV HPV. Seventy-eight cervical samples of HIV-positive women attended at the SAE of an STD/ AIDS Program of the city of Imperatriz, Maranhão, Brazil, were analyzed. Cytopathology exams and amplification by PCR were realized. A questionnaire was used as instrument for data collection. The DNA positivity of HPV was 74,36%. In our study, the cytology diagnosed alterations in 16 (20,51%) of the cases. DNA HPV in 71% of the patients with inflammatory cytology was detected, and 93% of cytologies altered. Amongst the alterations we feature ASCUS with 100%; ASCUH 100%; LIE low level 100%; LIE high level 66,6%. By analyzing the social-demographic risk factors of this population in relation to the prevalence of infection by HPV, it was noticed that women who assumed they never had alcohol showed higher prevalence (87,5%), and women who presently use tobacco (84,6%) were infected by HPV. No differences were noticed amongst the variables “marital status”, “education”, “number of partners”, “use of preservatives” and “use of contraceptives”, with similar profile occurring. This study was a pioneer in the city of Imperatriz and confirmed a high prevalence of co-infection. The fight against uterine cancer must be adopted as a priority of public health services since it is a disease with potential to prevention, whose tracking is effective.

Keywords: Coinfection. HIV. HPV. Uterine cancer.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	–	Representação esquemática do genoma do HPV-16.....	18
Figura 2	–	Ciclo de infecção pelo HPV no epitélio estratificado.....	20
Figura 3	–	Ação da proteína pRb sobre o ciclo celular.....	21
Tabela 1	–	Aspectos Sociodemográficos das pacientes HIV positivas recrutadas em Imperatriz-MA.....	27
Tabela 2	–	Distribuição das mulheres HIV- positivas de acordo com os fatores de risco sexuais.....	28
Tabela 3	–	Distribuição das mulheres HIV-positivas de acordo com os fatores de risco contraceptivos e reprodutivos.....	28
Tabela 4	–	Distribuição das mulheres HIV- positivas de acordo com os resultados da citologia.....	29
Tabela 5	–	Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sociodemográficos.....	30
Tabela 6	–	Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sexuais.....	31
Tabela 7	–	Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco contraceptivos e reprodutivos.....	32
Tabela 8	–	Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco comportamentais.....	33
Tabela 9	–	Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com o resultado da citologia.....	34

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

AIDS	–	Síndrome de Imunodeficiência Humana
DNA	–	Ácido desoxiribonucléico
DST	–	Doença Sexualmente Transmissível
EGF	–	Fator de Crescimento Epidermóide
HIV	–	Vírus da Imunodeficiência humana
HPV	–	Papilomavírus Humano
IARC	–	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
INCA	–	Instituto Nacional do Câncer
ITS	–	Infecção Transmitida Sexualmente
L	–	Late
LCR	–	Região Longa de Controle
NIC	–	Neoplasia Intra-Epitelial Cervical
OMS	–	Organização Mundial de Saúde
ORF	–	Região Aberta de Leitura (Open reading frames)
PCR	–	Polymerase Chain Reaction
pRb	–	Proteína do Retinoblastoma

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	11
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	13
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	14
3.1	OBJETIVO GERAL.....	14
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>4</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	15
4.1	CÂNCER DE COLO UTERINO E HPV.....	15
4.2	HPV.....	18
<b>4.2.1</b>	<b>Interação HPV HIV.....</b>	22
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	24
5.1	PACIENTES.....	24
5.2	COLETA DAS AMOSTRAS.....	24
5.3	ISOLAMENTO DO DNA.....	24
5.4	PCR PARA DETECÇÃO DO DNA-HPV.....	24
5.5	CITOPATOLOGIA.....	25
5.6	ANÁLISE DE DADOS.....	25
5.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	26
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	27
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	35
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	38
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	39
	<b>APÊNDICES.....</b>	44
	<b>ANEXO.....</b>	49



## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil, existem aproximadamente 600 mil pessoas infectadas pelo HIV. Entre 1980 e 2001 houve 222.356 casos notificados de AIDS, dos quais 50% faleceram. Até o primeiro semestre de 2002 havia cerca de 238 mil casos de AIDS, dos quais 65 mil eram mulheres (30,6%). Desde 1996, com a distribuição gratuita da associação de medicamentos anti-retrovirais pelo governo brasileiro, a evolução dos pacientes para o estágio de AIDS vem sendo reduzida. Registraram-se 20 mil novos casos em 1999 e, em 2000, houve declínio para 15 mil novos casos. (BRASIL, 2002).

As estatísticas mundiais indicam pela primeira vez números iguais para homens e mulheres. Elas também já representam metade dos casos infectados entre indivíduos jovens entre 15 e 24 anos. (THOMAS, 2002 apud MELO, 2003).

Estudos identificaram que mulheres positivas para HIV apresentam taxas maiores de prevalência de HPV. Tanto os tipos oncogênicos como não oncogênicos foram expressivamente mais comuns em portadoras do vírus HIV (PALEFSKY et al., 1999). Em um estudo brasileiro, mais de um tipo de HPV foi identificado em 80% das mulheres com co-infecção HIV/HPV. (LEVI et al., 2002).

A infecção pelo HPV é considerada um fator de risco necessário para desenvolvimento de carcinoma endocervical, porém, por si só, não é uma causa suficiente. Para o desenvolvimento do câncer, sua manutenção e progressão fazem-se necessária, além da persistência do HPV, a sua associação com outros fatores de risco, contribuindo para a etiologia desse tumor são: tabagismo, multiplicidade de parceiros sexuais, uso de contraceptivos orais, multiparidade, baixa ingestão de vitaminas, iniciação sexual precoce e co-infecção por agentes infecciosos como o HIV e *Chlamydia trachomatis*. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2010).

O advento das técnicas moleculares permitiu uma melhor compreensão da biologia desses vírus. Globalmente, o HPV é a infecção transmitida sexualmente (ITS) mais comum, apesar de haver uma variabilidade regional significativa na prevalência do HPV, mesmo com regiões bem próximas e com ancestralidade comum, o que pode ser devido a diferenças nos padrões sexuais e culturais. Estima-se que, a cada ano, mais de seis milhões de pessoas sejam infectadas por HPV genital. Alguns estudos sugerem, ainda, que mais de 80% das mulheres sexualmente ativas terão sido infectadas por HPV antes dos 50 anos de idade. (SASLOW et al., 2007 apud CERQUEIRA et al., 2007).

Nos países em desenvolvimento o câncer de colo do útero é um problema de saúde pública. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, as maiores taxas de incidência ocorrem nas regiões Norte e Nordeste. O número de casos novos de câncer do colo do útero esperado para o Brasil, no ano de 2010, será de 18.430, com um risco estimado de 18 casos a cada 100 mil mulheres. (BRASIL, 2010).

Oliveira et al. (2006) afirma que poucos trabalhos tem sido conduzidos no Nordeste, em especial no Maranhão, onde o câncer de colo do útero apresenta alta incidência e mortalidade do sexo feminino.

## 2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, estima-se que o câncer do colo uterino seja o terceiro mais comum na população feminina, representando a quarta causa de óbito por câncer entre mulheres, sendo que em 95% dos casos, o DNA do vírus HPV é detectado, mostrando sua influência no desenvolvimento deste. O sistema imunológico é crucial à definição do desfecho da infecção por HPV. Qualquer desequilíbrio nessa resposta pode propiciar o avanço da infecção e suas consequências.

O vírus HIV interfere diretamente no sistema imunológico e na resposta contra as doenças infecciosas. Em relação ao vírus HPV, o quadro não é diferente. Vários estudos mostram que a chance de desenvolvimento de câncer de colo de útero é aumentada quando a mulher é soro-positiva, sendo que a infecção por HIV é considerada um fator de risco para o desenvolvimento desse câncer, provavelmente por potencializar a capacidade oncogênica dos vírus HPVs de alto risco e por ativar a capacidade dos vírus de baixo risco.

A avaliação da população de mulheres soro-positivas em relação à presença de HPV e seus subtipos se fazem de grande importância para auxiliar no diagnóstico precoce, aumentando as chances de tratamento. Em Imperatriz-Ma, estudos mais abrangentes relacionados à infecção por HPV em mulheres infectadas por HIV são importantes para desenvolver melhores programas em saúde voltados para essa população.

Com isso, a detecção de HPV e de subtipos por técnicas biomoleculares, unida à avaliação de aspectos clínicos e epidemiológicos em mulheres soro-positivas atendidas em serviços públicos de saúde do município de Imperatriz, poderão fornecer subsídios para programas regionalizados de prevenção e manejo dessas infecções.



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar os aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares da infecção genital pelo Papilomavírus humano (HPV) entre mulheres portadoras do HIV atendidas Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) de Imperatriz-MA.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar a prevalência da infecção genital por HPV, por meio de exames citológicos e de biologia molecular nas mulheres estudadas;
- Investigar as possíveis associações existentes entre a infecção genital pelo HPV e fatores sócios- demográficos, comportamentais, sexuais, contraceptivos, reprodutivos e clínicos ginecológicos selecionados;
- Traçar um perfil clínico-epidemiológico das mulheres estudadas.

## 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 CÂNCER DE COLO UTERINO E HPV

As lesões do colo do útero se constituem em um importante problema de saúde pública. A mortalidade por câncer de colo de útero é a primeira causa de morte por neoplasia entre as mulheres do sul e leste da África, América Central e centro sul da Ásia (NUNES et al., 2004). Últimas estimativas mundiais apontaram que aproximadamente 529 mil casos novos de câncer de colo uterino em mulheres no ano de 2008 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2011b). Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos quando comparada aos países mais desenvolvidos. Os casos de câncer do colo uterino evidenciam-se na faixa etária de 20 a 29 anos e o risco aumenta rapidamente até atingir seu pico, geralmente na faixa de 45 a 49 anos. Quando diagnosticado precocemente apresenta grande potencial de prevenção e cura (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2010).

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. (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 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 (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; NICHATA; BORGES, 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.

Acredita-se que fatores ambientais como o cigarro, fatores restritos ao hospedeiro, como imunidade e hereditariedade, hábitos sexuais, iniciação sexual precoce, uso de contraceptivos orais, multiparidade, coinfeção por outros agentes infecciosos como o vírus HIV e *Chlamydia trachomatis* e infecções pelo HPV contribuam para o desenvolvimento do câncer. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2011a; VALDÍVIA et al., 2010).

Em torno de 90 a 99% das lesões precursoras cervicais e tumores malignos, o material genético do HPV está presente, mostrando o seu papel na indução destas neoplasias. A infecção pelo HPV é causa necessária, mas não suficiente para a ocorrência de câncer de colo de útero (AYRES; SILVA, 2010; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2011b). Porém, um dado preocupante é que existe alta prevalência de infecção na forma assintomática (entre 15-40%), sendo que a prevalência é maior entre adolescentes e mulheres jovens. (MOODY; LAIMINS, 2010; ZHENG; BACKER, 2006).

Conforme Naucler et al. (2007) a prevalência dos picos de infecção pelo HPV acontece nas mulheres mais jovens, porém a infecção é geralmente transitória. 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. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 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, Qiao e Castellsagué (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; NICHATA; BORGES, 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 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; QIAO; CASTELLSAGUÉ, 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).

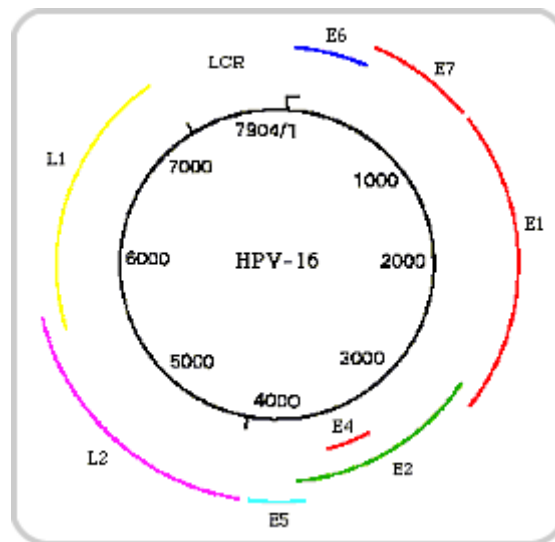
A prevalência da infecção pelo HPV em suas formas clínicas e subclínicas, nos diferentes grupos populacionais, oscila entre 0,5 e 2,5%, com sensíveis variações regionais. Na atualidade, a infecção do colo uterino apresenta maior incidência que a neoplasia intra-

epitelial e o carcinoma invasor, tendo sido encontrada proporção de 40 condilomas para quatro neoplasias intra-epiteliais e um carcinoma invasor. (PRADO et al., 2007).

#### 4.2 HPV

O HPV é um vírus DNA de fita dupla, da família Papovaviridae, com 55 nanômetros de diâmetro, não envelopado, com aproximadamente 8 Kb (DÔRES, 1994). O genoma de todos os HPVs contém aproximadamente 8 fases de leituras abertas (ORFs, do inglês open reading frames), que estão distribuídas em três segmentos: região precoce, por ser a primeira a se expressar, denominada *Early* (E), compreendendo seis genes, E1 a E7, necessárias para replicação viral e com propriedades de transformação oncogênica; região tardia, denominada *Late* (L), que codifica as duas proteínas estruturais, L1 e L2 do capsídeo viral. A região não codificadora, regulatória, conhecida como *Long Control Region* (LCR), a qual contém as sequências de controle para a replicação e expressão gênica do HPV. (CARVALHO; OYAKAWA, 2000; DÔRES, 1994; TUREK, 1994).

FIGURA 1- Representação esquemática do genoma do HPV-16



Fonte: Carvalho e Oyakawa, 2000; Dôres, 1994; Turek, 1994

Observam-se na Fig. 1 a região precoce, responsável pela síntese das proteínas não estruturais E1, E2, E4, E5, E6 e E7, a região tardia, que codifica as proteínas estruturais L1 e L2, e a região reguladora ou LCR.

A infecção do HPV ocorre através de microtraumas ocorridos no epitélio, expondo as células basais. O receptor para entrada do vírus na célula ainda é desconhecido,

contudo, pesquisas sugerem que o sulfato de heparina proporciona esta fixação inicial (LONGWORTH, 2004). Após a entrada do vírus na célula basal, seu o genoma é mantido na forma episomal, com aproximadamente de 20 a 50 cópias por célula. (CHOW; BROKER, 1997).

O ciclo de vida produtivo dos HPVs está diretamente relacionado à diferenciação celular epitelial. O estabelecimento e a manutenção dos genomas do HPV estão associados à expressão dos genes precoces E6, E7 e E5, que codificam suas respectivas oncoproteínas, assim como as proteínas de replicação E1 e E2. Durante a divisão celular, as células basais deixam a camada basal, migram para a região suprabasal e começam a se diferenciar. Os queratinócitos, por sua vez, terminam seu ciclo celular logo que são destacados do pavimento membranal. (SOUSA, 2008).

As células infectadas por HPV entram na fase S do ciclo celular uma vez atingida à camada suprabasal. A entrada na fase S resulta na amplificação de genomas virais em mil cópias por célula. Paralelamente a amplificação do DNA, existe a síntese das proteínas E1 e E4 juntamente com proteínas do capsídeo (L1 e L2). Nas camadas superiores do epitélio ocorre o empacotamento do vírus em capsídeos e a liberação da progênie do vírus para que possa ser reiniciado o ciclo. (MUNOZ et al., 2003).

A região codificadora do gene E1 produz uma fosfoproteína de 68kDA com atividade helicásica e ATPásica intrínseca, além de possuir alta afinidade pelo DNA. A proteína E1, em conjunto com a proteína E2, forma o complexo E1-E2, sendo esse fundamental nos mecanismos de replicação viral. A proteína codificada pelo gene E2, além de controlar a transcrição de outros genes como E6 e E7, importantes para estimular a replicação celular. (BEUTNER; TYRING, 1997; PINTO; TÚLIO; CRUZ, 2002).

A função da proteína codificada pelo gene E4 não está bem esclarecida, mas acreditando-se que a sua produção esteja ligada à diferenciação terminal dos queratinócitos. A interação entre a proteína E4 e as citoqueratinas resulta para alguns no desenvolvimento da coilocitose. (ROBERTS et al., 1997).

Já o E5 não aparece em todos os tipos de HPV, além de poder estar mutilado em alguns outros. A proteína codificada pelo gene E5 tem papel relacionado à transformação induzida por HPVs tipo 1, 6 e 16 e parece ainda operar em conjunto com o Fator de Crescimento Epidermóide (EGF) no sentido de favorecer a proliferação celular. (CRUSIUS; AUVINEM; ALONSO, 1997).

O E6 é um dos primeiros genes virais a serem expressos na infecção do HPV. Trata-se de uma proteína de aproximadamente 160 aminoácidos, e nos HPVs de alto risco,

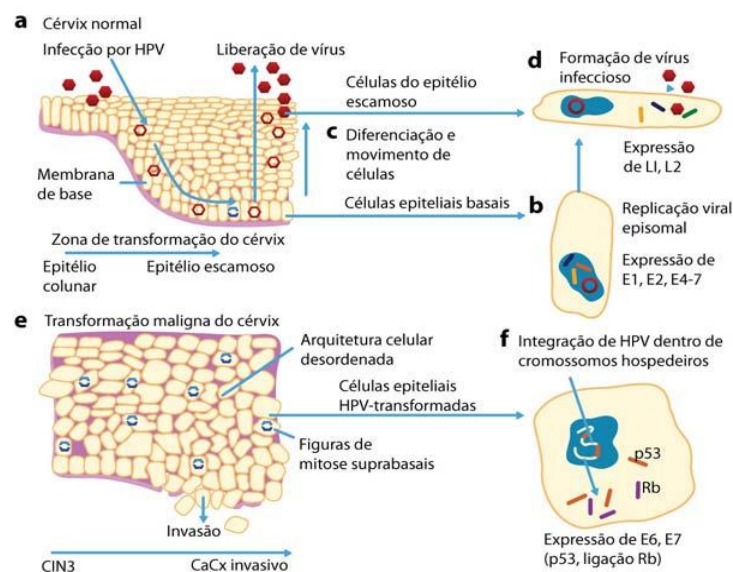
desativa p53 acelerando sua degradação proteolítica mediada por ubiquitina ligase. (KELLEY; KEIGER; LEE, 2005).

A proteína E7 induz a síntese de DNA em células em repouso por se ligar à proteína Rb, liberando o fator de transcrição E2F. Em condições fisiológicas, a proteína Rb é um regulador negativo do ciclo celular na transição da fase G1 para S. No estado hipofosforilado, Rb se liga ao fator transcrricional E2F, impedindo sua ação. (DYLSON et al., 1989; WEINBERG, 1995).

Com a fosforilação de Rb por quinases dependentes de ciclinas (CDK), em resposta a sinais de proliferação celular, o complexo Rb/E2F se dissocia e E2F é liberado para agir como ativador transcrricional de genes envolvidos na proliferação celular (DYLSON et al., 1989; WEINBERG, 1995). A ligação da E7 com a pRb, promove a liberação de E2F e consequentemente a entrada da células em fase S, permitindo a replicação de genes do HPV. (ROSENBLATT et al., 2005).

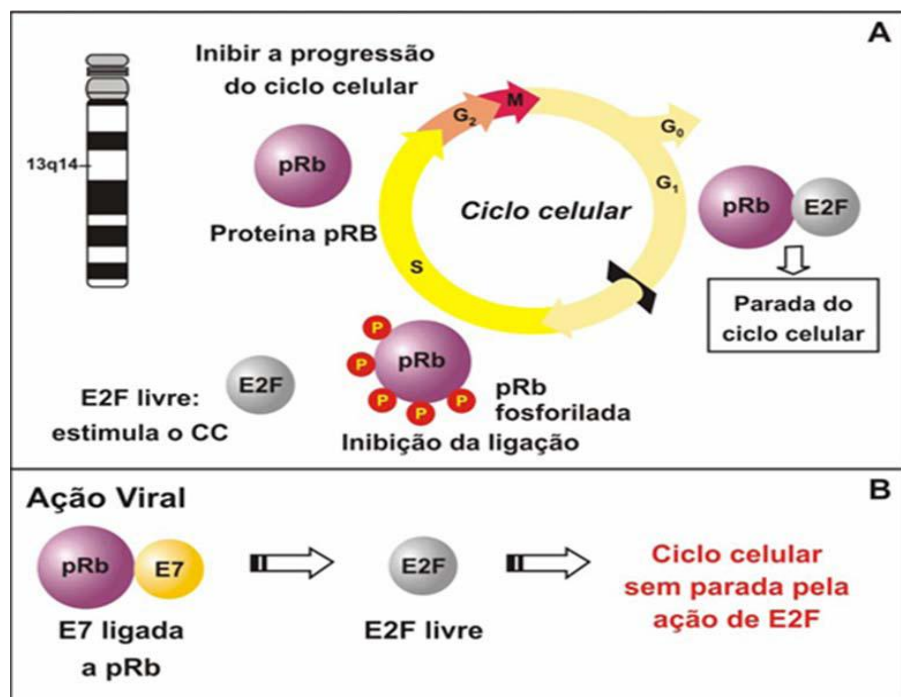
A proteína E7 também forma complexos com ciclinas A e E, bem como provoca inativação de p21 e p27 (ZUR HAUSEN, 2002). A expressão concomitante de E6 e E7 propicia o ambiente celular para a replicação viral. A proteína E6 sozinha não é capaz de immortalizar os queratinócitos humanos primários, mas sua interação com a proteína E7 induz mudanças no comportamento celular, que resulta na immortalização das células infectadas. (SOUSA, 2008). Acredita-se que a expressão das proteínas E6 e E7 sejam responsáveis pelo início e a manutenção do processo que culmina no câncer cervical. (BECHTOLD; BEARD; RAJ, 2003).

FIGURA 2 - Ciclo de infecção pelo HPV no epitélio estratificado



Legenda da Fig. 2: Ciclo de infecção pelo HPV no epitélio estratificado (a). Novos vírus são liberados assim que as células se replicam em direção à superfície do epitélio (c). O DNA viral se integra ao DNA da célula epitelial hospedeira (f). O vírus depende da síntese das proteínas **L** e proteínas **E**. As proteínas E6 e E7 estão particularmente ligadas ao aparecimento de células cancerosas (d, b e f). Quando ocorre a malignização do tecido do colo do útero, é visível uma arquitetura desordenada do tecido e pode acontecer a invasão de camadas mais profundas, agravando o quadro (e). (SILVA et al., 2009).

FIGURA 3 - Ação da proteína pRb sobre o ciclo celular



Fonte: Silva et al., 2009

A proteína pRb é codificada pelo gene RB1, localizado no cromossomo 13q14. A ligação da proteína pRb ao fator de transcrição E2F resulta na parada do ciclo celular. A fosforilação de pRb libera E2F que ativa a transcrição de genes alvos para a replicação do genoma. B - A proteína viral E7 se liga a proteína pRb, isso libera E2F, causando um estímulo constante para a divisão celular. (SILVA et al., 2009).

A infecção viral causa modificações bioquímicas e moleculares em seus hospedeiros, necessárias para o desenvolvimento e reprodução do vírus, alterando significativamente as características dos hospedeiros ou das células por eles parasitadas, através da interação do genoma viral com o genoma da célula hospedeira ou de proteínas



virais com proteínas celulares necessárias ao controle do ciclo celular, desencadeando a morte celular ou agindo como um fator de iniciação e progressão de processos malignos.

#### **4.2.1 Interação HPV HIV**

A progressão tumoral, desde a infecção pelo HPV até o desenvolvimento de lesão maligna, está também sujeita a fatores ambientais, como carcinógenos químicos e físicos, ou restritos ao hospedeiro, tais como hormônios, resposta imunológica, herança genética, entre outros. (DYSON et al., 1989, HAWLEY et al., 1989).

Estudos sugerem que a resposta imunológica contra HPV (principalmente resposta celular) é crítica para controlar a infecção (BENTON; SHAHIDULLAH; HUNTER, 1992; EDWARDS et al., 1995; FRAZER; TINDLE, 1992; FTIANDSMA, 1994; SELVAKUMAR et al., 1995). Em pacientes imunocompetentes, a infecção por HPV é autolimitada, sendo que apenas 2 a 3% dos pacientes desenvolvem displasia, apesar da grande prevalência de infecções assintomáticas por HPV. Aparentemente os infiltrados com células CD4+ e CD8+ nas verrugas ocasionavam a regressão espontânea das mesmas, sendo que a resposta Th1 seria importante para o sucesso da resposta imunológica contra o vírus e a troca por resposta Th2 resulta na ineficiência contra a infecção por HPV (TSUKUI et al., 1996). Estudos em animais mostraram que ao imunizar os animais com HPV, eles se tornavam protegidos contra a infecção por HPV e que a imunização facilitava a regressão da neoplasia já existente (FTIANDSMA, 1994; SELVAKUMAR et al., 1995). Entretanto, em pacientes transplantados ou pacientes com HIV, os quais apresentam imunodeficiência, há maior incidência de doenças relacionadas com HPV, isso porque a resposta mediada por células está prejudicada, mas a resposta humoral normal (BENTON; SHAHIDULLAH; HUNTER, 1992; FRAZER; TINDLE, 1992).

As mulheres HIV soropositivas apresentam grande prevalência de infecção por HPV, principalmente por que estes vírus apresentam os mesmos fatores de risco, como início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros, dentre outros. Cerca de 95% das mulheres infectadas por HIV também apresentam infecção por HPV, sendo que, em mulheres soronegativas, 22% apresentam-se contaminadas. Além disso, em mulheres soronegativas a regressão das lesões de baixo grau é de 60% dos casos, e de 20% em lesões de alto grau e o desenvolvimento do câncer invasivo leva de 10 a 20 anos para ocorrer. Na presença do vírus HIV a chance de regressão de lesões de baixo grau cai 27% e desenvolvimento do câncer cervical ocorre em mulheres jovens, indicando progressão mais rápida. O vírus HIV-1 se

tornou um importante fator de risco tanto para infecção por HPV, como o desenvolvimento de lesões associadas no trato genital feminino, aumentando a oncogenicidade dos vírus HPV de alto risco, e ativando os vírus de baixo risco. Em 1993 o câncer cervical invasivo foi tido como uma doença definida pela AIDS em mulheres infectadas por HIV (CLARKE; CHETTY, 2002). Entretanto, o porquê disso ocorrer em mulheres infectadas por HIV ainda não está claro, mas a interação do vírus e as alterações imunológicas no local são candidatas (LUQUE; DEMETER; REUCHMAN, 1999; SUN et al., 1997). O vírus HPV não se dissemina, portanto a resposta imunológica local é crucial para a replicação do vírus. Células CD8+ citotóxica, CD4+ e células de Langerhans, como dito anteriormente, são elementos importantes na regressão da lesão, sendo a resposta imunológica do tipo Th1, apresenta grande papel (EDWARD et al., 1995). As lesões associadas ao HPV normalmente são transientes e provavelmente regridem devido à resposta imunológica celular (COLEMAN; STANLEY, 1994). Entretanto em pacientes HIV soro-positivas, o HPV passa por um momento de latência, mas frequentemente reaparece (MAIMAN; FRUCHTER; CLARK, 1997). Maiman, Fruchter e Clark (1997) mostraram que mulheres infectas por HIV, com alguma malignidade associada, apresentavam câncer cervical em 55% dos casos, além disso, as mulheres acometidas por câncer cervical apresentavam supressão imunológica menor, possuindo a contagem de células CD4+ maior que o dobro em relação às mulheres acometidas por outras formas de câncer e o diagnóstico do câncer cervical precedia o diagnóstico do vírus HIV. Além disso, a causa da morte seria mais relacionada ao câncer do que às infecções oportunistas. (MAIMAN; FRUCHTER; CLARK, 1997).

A avaliação da população de mulheres soro-positivas em relação à presença de HPV e seus subtipos se fazem de grande importância para auxiliar no diagnóstico precoce, aumentando as chances de tratamento. Em Imperatriz-Ma, estudos mais abrangentes relacionados à infecção por HPV em mulheres infectadas por HIV são importantes para desenvolver melhores programas em saúde voltados para essa população.

Com isso, a detecção de HPV por técnicas biomoleculares, unida à avaliação de aspectos clínicos e epidemiológicos em mulheres soro-positivas atendidas em serviços públicos de saúde do município de Imperatriz, poderão fornecer subsídios para programas regionalizados de prevenção e manejo dessas infecções.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 PACIENTES

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e analítico, do tipo transversal. As participantes foram selecionadas entre as mulheres HIV- positivas, com idade superior a 18 anos, atendidas pelo Serviço de Ambulatório Especializado (SAE) de Imperatriz-Maranhão

### 5.2 COLETA DAS AMOSTRAS

As células cervicais de cada paciente foram coletadas através de raspado com escova estéril (kit para coleta de colpocitologia oncológica da Libbs®) da mucosa cervical, após a realização da coleta do exame de Papanicolau. A escova foi mergulhada em um tubo de 15 mL contendo 2 mL PBS (solução salina tamponada com fosfato), na qual as células foram congeladas. Foi realizado, também, a aplicação de um questionário epidemiológico com questões referentes a idade, hábitos alimentares, uso de drogas, álcool, fumo, comportamento sexual, número de parceiros, número de filhos, uso de preservativos, no intuito de se realizar um estudo epidemiológico na população estudada (APÊNDICE A). Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

### 5.3 ISOLAMENTO DO DNA

O DNA foi extraído utilizando o kit GFX (GE Health Care). Todas as amostras foram testadas quanto a qualidade. Para isso, os DNAs foram visualizados em gel de agarose a 1% em TBE, verificando sua integridade. Outro teste foi realizado de PCR para detecção de  $\beta$ -globina, um gene constitutivo, para verificar se havia algum inibidor de reação de PCR. Caso houvesse algum problema com a amostra, a mesma seria re-extraída.

### 5.4 PCR PARA DETECÇÃO DO DNA-HPV

Para pesquisa de HPV foi realizado a técnica de nested PCR, utilizando o primeiro par e oligonucleotídeos iniciadores MY9 e My11 e o segundo par de oligonucleotídeo GP5 e GP6 para a detecção do DNA do HPV.

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 MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, 0.02mM dNTP, 200 nM de oligos, MY9 e MY11 (específicos para detecção de HPV) colocar referência 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, 56°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos. A extensão final ocorreu à 72°C por 5 minutos. Em seguida as amostras foram submetidas a eletroforese em gel de agarose a 1% em TBE. As amostras positivas apresentaram uma banda de 440 pb.

Para as amostras negativas para a primeira reação foi realizada uma segunda PCR, utilizando os oligos GP5 e GP6 e foi realizada da mesma maneira, entretanto, a amostra será 1 µL da primeira reação. A positividade foi visualizada em gel de agarose 1% em TBE, verificando a presença de uma banda de 250pb.

## 5.5 CITOPATOLOGIA

A avaliação dos espécimes citológicos de material colhido do colo uterino foi realizada através da coloração pelo método de Papanicolau, útil nos diagnósticos citopatológicos de doenças inflamatórias e neoplásicas benignas e malignas. As amostras foram encaminhadas a um laboratório credenciado a rede municipal, onde 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 realizada em microscopia de luz e classificados de acordo com o Sistema Bethesda (National Cancer Institute Workshop).

## 5.6 ANÁLISE DE DADOS

Os resultados obtidos durante os experimentos foram armazenados em planilhas eletrônicas usando o programa EXCEL e analisadas usando os programas EPI-INFO e/ou SPSS sendo apresentados sob forma de tabelas e/ou histogramas, curvas de tendência, etc. (SPSS, 1989). As variáveis contínuas foram analisadas pelo estudo de medidas de tendência central como média e mediana, bem como por medidas de variabilidade como coeficiente de variação e desvio-padrão (KRAMER; FEINSTEIN, 1981). As hipóteses foram avaliadas pelos seguintes testes: qui-quadrado, exato de Fisher e/ou t de Student de acordo com os valores obtidos. (COCHRAN, 1953; FISHER; YATES, 1948).

## 5.7 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA e recebeu a aprovação de acordo com a resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, sobre aspectos éticos envolvendo a pesquisa com seres humanos, protocolo número 32/2011 (ANEXO A).

## 6 RESULTADOS

Foram analisadas as informações coletadas de 78 mulheres HIV positiva cadastradas no SAE. A média de idade das pacientes foi de 38,18 anos, variando de 18 a 65 anos. Em relação à situação conjugal, verificou-se que a maior parte, 61,5%, era solteira. A análise do nível de escolaridade mostrou que 38,5% mulheres se encontravam entre as séries iniciais do Ensino Fundamental ou eram Analfabetas, e 38,5% não concluíram o Ensino Médio, 10,2% tinham o Ensino Médio Completo, e 12,8% Ensino Superior (Tabela 1).

Tabela 1 - Aspectos Sociodemográficos das pacientes HIV positivas recrutadas em Imperatriz-MA

<i>Variáveis</i>	<i>n/N</i>	<i>%</i>
<b>Situação conjugal</b>		
Solteira	48/78	61,5%
Casada/União estável	30/78	38,5%
<b>Nível de escolaridade</b>		
Analfabeta/Fundamental incompleto	30/78	38,5%
Fundamental completo/Médio Incompleto	30/78	38,5%
Médio completo/Superior incompleto	8/78	10,2%
Superior completo	10/78	12,8%

Fonte: A autora

Quanto à idade de início da atividade sexual, a maioria, 62,2%, relatou a coitarca após os 14 anos, sendo que a mediana foi de 16 anos. Em relação ao número de parceiros sexuais em toda a vida, 15,8% tiveram um parceiro, 84,2% tiveram dois ou mais parceiros e 40 pacientes não informaram. Outro dado foi o número de parceiros sexuais no último ano, o qual revelou que 72% não tiveram ou tiveram apenas um, e 26% tiveram dois ou mais parceiros. Importante ressaltar que algumas pacientes se negaram a responder perguntas referentes ao comportamento sexual. (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das mulheres HIV- positivas de acordo com os fatores de risco sexuais

<i>Variáveis</i>	<i>n/N</i>	<i>%</i>	<i>Média DP</i>	<i>Mediana</i>
<b>Idade da coitarca</b>				
≤14 anos	28/74	37,8%	16,14±3,46 anos	16 anos
> 14 anos	46/74	62,2%		
<b>Parceiros sexuais na vida</b>				
1 parceiro	6/38	15,8%		
≥2 parceiros	32/38	84,2%		
<b>Parceiros sexuais no último ano</b>				
≥2 parceiros	13/50	26%		
≤1 parceiro	36/50	72%		
<b>Parceiros sexuais novos no último ano</b>				
≥1 parceiro	6/12	50%		
<b>Nenhum</b>	Sem dados	%		

Fonte: A autora

O uso de anticoncepcionais orais foi relatado por 61,5% das pacientes. A grande maioria, 89,7%, já utilizou preservativo, sendo que 49,3% utilizam em todas as relações, e 46,6% às vezes. A idade mediana da primeira gestação foi 18 anos, sendo que 75,6% tiveram duas ou mais gestações (tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição das mulheres HIV-positivas de acordo com os fatores de risco contraceptivos e reprodutivos

<i>Variáveis</i>	<i>n/N</i>	<i>%</i>	<i>Média ± DP</i>	<i>Mediana</i>
<b>Pílula na vida</b>				
Sim	48/78	61,5%		
Não	30/78	38,5%		
<b>Uso de camisinha na vida</b>				
Sim	70/78	89,7%		
Não	8/78	10,3%		
<b>Frequência de uso da camisinha</b>				
Sempre	36/73	49,3%		
Às vezes	34/73	46,6%		
Nunca	3/73	4,1%		
<b>Gravidez</b>				
Idade na 1ª gravidez			18,16±4,82 anos	18 anos
1 gestação	12/78	15,4%		
≥ 2 gestações	59/78	75,6%		

Fonte: A autora

Observa-se que dos laudos citológicos analisados apresentaram processo inflamatório 73,1% das pacientes; atrofia com inflamação 6,4%; ASCUS 7,8%; ASCUH 5,1%; LSIL (NIC I) 3,8%; HSIL (NIC II e NIC III) 3,8%. A microbiota vaginal foi representada 28,2% por lactobacillus; 1,3% *Trichomonas vaginalis*; cocos/bacilos 35,9%; *Gardnerella vaginalis* 25,6% e *Candida sp* 9% (tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição das mulheres HIV- positivas de acordo com os resultados da citologia

<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<b>Citologia</b>		
Normal/inflamatória	57/78	73,1%
Atrofia/inflamatória	5/78	6,4%
ASCUS	6/78	7,8%
ASCUH	4/78	5,1
LIE de baixo grau	3/78	3,8%
LIE de alto grau	3/78	3,8%
ASGUS	-	-
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	-	-
Carcinoma de células escamosas	-	-
<b>Microbiologia vaginal</b>		
<i>Lactobacillus</i>	22/78	28,2%
<i>Tricomonas</i>	1/78	1,3%
<i>Cocos/bacilos</i>	28/78	35,9%
<i>Gardenerella vaginalis</i>	20/78	25,6%
<i>Candida sp.</i>	7/78	9%

Fonte: A autora

A prevalência geral do DNA de HPV nessa população estudada foi de 74,36%. Analisando os fatores de risco sócio-demográficos desta população em relação à infecção pelo HPV, notou-se que não houve diferenças entre as variáveis “situação marital” e a “escolaridade”, ocorrendo perfil semelhante (Tabela 5).



Tabela 5 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sociodemográficos

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		n	Freq		
<b>Situação Marital</b>					
Casada/União Estável	30	23	76,7%	1,22	0,7941
Solteira/Separada/Viúva	48	35	72,9%		
<b>Escolaridade</b>					
Analfabeta/Fundam Incomp	32	24	10,3%	1,043	0,8776
Fundam.Comp/Médio. Incomp	31	23	21,2%		
Médio Completo	10	8	19,1%	0,75	
Superior	4	3	16,5%	1	

\*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher.

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

Fonte: A autora

A análise dos fatores de risco sexual mostrou que entre as mulheres que iniciaram a vida sexual anterior ou igual 14 anos, apresentaram 71,4% de positividade para DNA do HPV. Já as mulheres iniciaram atividade sexual depois dos 14 anos, a positividade foi de 73,9%. Em relação ao número de parceiros sexuais em toda a vida, 83,3% das mulheres que tiveram um parceiro apresentaram positividade para HPV. As que tiveram dois ou três parceiros apresentaram 66,7% de positividade para o DNA do HPV, e mulheres que tiveram mais de quatro parceiros 80% foram positivas, entretanto não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Quanto ao número de parceiros sexuais no último ano, também não apresentou diferenças entre os grupos positivo ou negativo para DNA do HPV, bem como em relação a parceiro novo no último ano (tabela 6).

Tabela 6 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sexuais

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		n	Freq		
<b>Coitarca</b>					
≤ 14 anos	28	20	71,4%	0,882	0,6308
> 14 anos	46	34	73,9%		
<b>Parceiros sexuais durante a vida</b>					
1 parceiro	6	5	83,3%	1,8	0,7242
2 a 3 parceiros	12	8	66,7%		
≥ 4 parceiros	20	16	80,0%		
<b>Parceiros sexuais no último ano</b>					
2 ou mais parceiros	13	9	69,2%	0,3629	0,2204
Até 1 parceiro	36	31	86,1%		
<b>Parceiros sexuais novos no último ano</b>					
1 ou mais parceiros	12	8	66,7%	0,7451	0,7314
Nenhum parceiro	70	51	72,9%		

\*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher.

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

Fonte: A autora

O perfil epidemiológico quanto aos fatores de risco contraceptivos e reprodutivos, estes dados estão representados na tabela 7.

Analisando a variável “uso de preservativo”, não houve diferenças na prevalência da detecção do HPV entre as mulheres que usavam às vezes ou nunca em relação às mulheres que relataram usar regularmente. O mesmo ocorreu em relação ao uso de anticoncepcional. O número de gestações também não foi associado à infecção por HPV (tabela 8).

Tabela 7 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco contraceptivos e reprodutivos

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor
		n	Freq		
<b>Uso de preservativos</b>					
Às vezes/nunca	70	52	74,3%	1,197	1
Regularmente	8	6	75,0%		
<b>Uso de anticoncepcional oral na vida</b>					
Sim	48	33	75,7%	0,44	0,1886
Não	30	25	72,2%		
<b>Número de Gestações</b>					
0 a 1 gestação	19	16	84,2%	3,938	0,1563
2 ou mais gestações	44	42	95,5%		

\*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher

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

Fonte: A autora

Quanto ao uso de álcool, a frequência da infecção pelo HPV foi de 70,5% nas mulheres que já fizeram uso álcool e de 87,5% em mulheres que nunca usaram álcool. Das que usam álcool, avaliando a frequência do uso, não houve diferenças entre as faixas quanto a frequência da infecção pelo HPV. Dentre as mulheres que fazem uso de cigarro atualmente 84,6% estavam infectadas pelo HPV. Já as que não fumavam, a prevalência foi de 71,1%. As mulheres que já haviam fumado alguma vez na vida a prevalência de 71,8% da infecção pelo HPV e das que nunca haviam fumado a prevalência foi de 81,1% (tabela 8).

Tabela 8 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco comportamentais

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		n	Freq		
<b>Uso de álcool na vida</b>					
Sim	61	43	70,5%	0,3413	0,2135
Não	16	14	87,5%		
<b>Frequência de uso de álcool</b>					
Todos os dias	7	4	57,0%	1,61	0,9014
4 a 5 dias/semana	4	4	100%		
1 a 2 dias/semana	23	14	60,9%		
1 a 4 dias/mês	17	13	76,5%		
Menos de 1 vez/mês	8	8	100%		
<b>Tabagismo atual</b>					
Sim	13	11	84,6%	2,241	0,4714
Não	38	27	71,1%		
<b>Tabagismo na vida</b>					
Sim	39	28	71,8%	0,5939	0,4226
Não	37	30	81,1%		

\*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher/ Teste G.

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

Fonte: A autora

Na Tabela 9 apresenta-se a distribuição de frequência dos resultados do exame cervical. Foi detectado DNA HPV em 71% das pacientes com citologia classificada como inflamatória, e 93,7% das citologias alteradas. Dentre as alterações destacamos ASCUS com 100%; ASCUH 100%;LIE de baixo grau 100%; LIE de alto grau 66,6%. A microbiota analisada revelou 63,6% de lactobacilus; 100% trichomonas; 78,5% cocos/bacilos; 80% Gardnerella, e 85,7% Candida sp.

Tabela 9 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com o resultado da citologia

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		n	Freq		
<b>Citologia</b>					
Normal (inflamatório/atrofia)	62	44	71%	6,54	0,0578
Alterada	16	15	93,7%		
<b>Citologia descritiva</b>					
Inflamatória	57	39	68,4%	0,0395**	
Atrofia/inflamatória	5	5	100%		
ASCUS	6	6	100%		
ASCUH	4	4	100%		
LIE de baixo grau	3	3	100%		
LIE de alto grau	3	2	66,6%		
<b>Microbiologia vaginal</b>					
<i>Lactobacilus</i>	22	14	63,6%	0,5725	
<i>Tricomonas</i>	1	1	100%		
<i>Cocos/bacilos</i>	28	22	78,5%		
<i>Gardenerella vaginalis</i>	20	16	80%		
<i>Candida sp.</i>	7	6	85,7%		

\*Teste Exato de Fisher/ Teste G.

\*\*Associação estatisticamente significante (p&lt;0,05)

Fonte: A autora

## 7 DISCUSSÃO

O HPV exerce um papel central na carcinogênese do colo uterino que é o segundo mais frequente na população feminina no Brasil. Embora tenha sido um dos primeiros países do mundo a introduzir o exame de Papanicolaou, na década de 1940, para a detecção precoce do câncer de colo do útero, a doença continua a ser um grave problema de saúde pública. O HPV é necessário para o desenvolvimento de Câncer de Colo uterino, mas não é suficiente, pois não são todas as lesões associadas aos HPVs de alto risco que se transformam em doença. Isso surge, assim, a necessidade de avaliar co-fatores que em associação com o HPV, podem ser os responsáveis pela transformação carcinogênica. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2010).

Mulheres imunodeprimidas apresentam risco elevado para o desenvolvimento de neoplasia cervico vaginal. Isto inclui pacientes que foram submetidas a transplantes de órgãos e estão sob medicação imunossupressiva, têm doença de Hodgkin ou estão infectadas pelo HIV (GISSMANN, 1996). A evidência de uma possível interação entre o HPV e o HIV foi reconhecida formalmente quando o câncer cervical foi incluído como um dos critérios definidores de caso AIDS em mulheres soro positiva. (BOSCH; QIAO; CASTELLSAGUÉ, 2006).

Comparando os resultados obtidos no presente trabalho com os achados de outros autores, verificamos alta prevalência de HPV que foi de 74,36%, o que não contraria estudos realizados em Belo Horizonte (MG), também em mulheres infectadas pelo HIV, onde se encontrou prevalência de HPV de 73% (CAMPOS et al., 2005). No Distrito Federal (DF) Chatuverdi et al. (2005) relataram uma prevalência de co-infecção HIV/HPV de 41% . Na região sudeste 87% das mulheres HIV positivas apresentavam DNA do HPV. (LEVI et al., 2002). Com a inserção de novas drogas no tratamento do paciente portador do HIV e adoção de condutas profiláticas para as infecções oportunistas, tem se observado aumento na sobrevida dos pacientes. Este aumento na sobrevida pode justificar o surgimento de novos agravos relevantes como as lesões precursoras do câncer uterino e complicações cardíacas.

Neste estudo a citologia apresentou processo inflamatório 73,1% das pacientes; atrofia com inflamação 6,4% e diagnosticou alterações em 16 (20,51%) dos casos. Entre os resultados positivos em 93,7% das citologias alteradas foi detectado DNA HPV. Dentre as alterações destacamos ASCUS com 100%; ASCUH 100%; LIE de baixo grau 100%; LIE de alto grau 66,6%. Fialho et al. (2002), estudando alterações citológicas em mulheres HIV

positivas encontraram 50,5 % de exames inflamatórios, 29,7 % de LIE de baixo grau, 8,3 % de LIE de alto grau e 3,9 % de lesões escamosas. O resultado revela necessidade de monitoramento constante das alterações cervicais em mulheres infectadas por HIV.

A média de idade observada nesse estudo foi de 38,18 anos, variando de 18 a 65 anos. A análise do nível de escolaridade revelou que 77% das mulheres não concluíram o ensino médio. Nunes et al. (2004) avaliando mulheres com HIV/AIDS em Salvador, encontraram idade média de 32 anos, com nível de escolaridade entre analfabetismo e ensino fundamental incompleto. Esses dados corroboram com outros trabalhos realizados nos estados brasileiros que se observa que os pacientes HIV infectados estão em idade de vida sexual ativa. (PEREYRA; GUERRA; VILLA, 1996).

Em referência à idade do primeiro intercuro sexual, constatamos mediana de 16 anos, estudos indicam que a contaminação pelo HPV geralmente acontece no início da vida sexual, tendo uma taxa de incidência três vezes maior entre jovens de até 19 anos, sugerindo que o risco de neoplasia está aumentado em pacientes que tem a primeira relação sexual mais precocemente e um número de parceiros aumentado (PEDROSA; MATTOS; KOIFMAN, 2008; LEAL et al. (2003); BRITO; COIMBRA, 2006). Entretanto, pesquisa realizada por Souza (2004) não encontrou associação entre idade do início sexual e infecção pelo HPV, da mesma maneira que este estudo também não pode associar.

O grande número de parceiros sexuais, o aumento na frequência das relações e a precoce iniciação sexual são apontados como os principais fatores para o desenvolvimento do câncer de colo de útero. Nunes et al. (2004) relata que 68,9% das mulheres tiveram um número de parceiros menor ou igual a 5. Entretanto, em nosso estudo mulheres que tiveram somente um parceiro sexual em toda a vida, apresentaram 83,3% de positividade para o HPV.

O uso de álcool aumenta o risco de surgimento de várias outras doenças e diminui a ação terapêutica dos antirretrovirais. Ao fazer uso de álcool, a mulher diminui sua percepção e deixa de ter alguns cuidados, como o uso de preservativos e cuidados com a higiene, abrindo as portas para o surgimento de s doenças transmissíveis e não transmissíveis, como o câncer e o próprio HIV (ANDRADE, 2010). Em nossa pesquisa as mulheres que relataram nunca ter feito uso de álcool apresentaram maior prevalência 87,5%.

Em nossa pesquisa dentre as mulheres que fazem uso de cigarro atualmente, 84,6% estavam infectadas pelo HPV. Azevedo et al. (2006) em estudo realizado em Belém-PA, verificou que 20% das pacientes faziam uso do cigarro. No Rio de Janeiro, Mendonça, et al. (2004) estudando 420 mulheres infectadas pelo HIV, relatou significativa associação entre o hábito de fumar e o aparecimento da lesão intra-epitelial do colo uterino de mulheres

infectadas pelo HIV. Em outro estudo, Zimmermann et al. (2006) analisando 87 mulheres que foram biopsiadas com alteração ginecológica, referiram que 35% eram fumantes.

Pesquisas demonstram uma diminuição da quantidade e função das células de Langherans, que são responsáveis pela ativação da imunidade celular contra HPV na cérvix de mulheres fumantes. Observou-se associação do hábito de fumar e história de condições imunossupressivas em pacientes jovens com doença invasiva cervical. (POPPE et al., 1996). Os dois principais mecanismos pelo qual o hábito de fumar contribui para a oncogênese cervical compreendem a exposição direta do DNA de células epiteliais cervicais a nicotina e a cotidina, e a produtos metabólicos do tipo esperado a partir de reações com hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e aminas aromáticas, outros componentes da fumaça do cigarro. (HELBERG et al., 1988; SIMONS; PHILLIPS; COLENAM, 1993).

Monsonigo et al. (1991) analisando a influência hormonal na oncogênese cervical, evidenciou a presença de altos níveis de receptores hormonais (HR), particularmente receptores de progesterona (PR), em NIC I e NIC II/III. Em seu estudo, foram localizados PR nos núcleos de fibroblastos estromais subjacentes ao epitélio displásico, indicando que este hormônio possa atuar indiretamente, *in vivo*, em células epiteliais infectadas pelo HPV. Os contraceptivos comumente administrados durante a fase reprodutiva parecem aumentar a atividade transformadora dos oncogenes do HPV e intervir na progressão das lesões causadas pelo vírus na cérvix de mulheres jovens. (HAVERKOS; ROHRER; PICKWORTH, 2000).

Gomes (2003) analisando 422 mulheres que apresentavam carcinoma *in situ* verificou que o uso de contraceptivos orais aumentou em quatro vezes o risco para o câncer de colo uterino. Entretanto, na atual pesquisa não foi detectada uma maior prevalência com o uso do anticoncepcional.

Verificou-se neste estudo que o risco de ser portadora do HPV foi associado à presença da infecção pelo HIV, independente de outras variáveis. Por apresentarem a mesma condição sorológica, não houve diferenças em relação aos fatores de risco estudados na população positiva e negativa para HPV.



## 8 CONCLUSÕES

1. A alta prevalência da infecção pelo HPV em mulheres portadoras do vírus HIV no município de Imperatriz de 74,36%;
2. Como, tanto o vírus HIV e HPV, compartilham os mesmos fatores de risco, não houve associação com nenhum dos fatores de risco Sociais, Comportamentais e Sexuais avaliados, de forma significativa, com a infecção pelo HPV;
3. Todas as mulheres HIV-positivas apresentaram, no mínimo, citologia inflamatória;
4. Das mulheres HIV-positivas que apresentaram citologia alterada, praticamente todas (93,7%) estavam infectadas pelo HPV.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Carlos José Coelho de. **Avaliações econômicas do uso da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas adolescentes: uma revisão sistemática.** Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social. Rio de Janeiro, 2010.
- AYRES, Andréia Rodrigues Gonçalves; SILVA, Gulnar Azevedo e. Prevalência de infecção do colodo útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n. 5, p. 963-74, 2010.
- AZEVEDO, V. N. G. et al. Frequência das neoplasias intraepiteliais cervicais em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana adquirida. **Rev. Para. Med.**, Belém, v. 20, n. 2, jun. 2006.
- BASEMAN, Janet G.; KOUTSKY, Laura A. The epidemiology of human papillomavirus infections. **Journal of Clinical Virology**, v. 32S, p. 16–24, 2005.
- BECHTOLD, V.; BEARD, P.; RAJ, K. Human papillomavirus type16 E2 protein has no effect on transcription from episomal viral DNA. **J. Virol.** v. 77, n. 3, p. 2021-8, 2003.
- BENTON, C.; SHAHIDULLAH, H.; HUNTER, J. A. A. Human papillomavirus in the immunosuppressed. **Papillomavirus Rep.**, ano 3, p. 23-26, 1992.
- BEUTNER, K. R.; TYRING, S. Human papillomavirus disease. **Am. J. Med.** ano 102, p. 9-15, 1997.
- 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. Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Vigilância do HIV no Brasil: novas diretrizes.** Brasília: Coordenação Nacional de DST e AIDS, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA; 2010.
- BRITO, Luciane Maria Oliveira; COIMBRA, Liberata Campos. Cobertura e fatores associados à não realização do exame preventivo de Papanicolaou em São Luís, Maranhão. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 9, n. 3, p. 325-334, 2006.
- CAMPOS, R. R. et al. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 27, n. 5, p. 248-56, 2005.
- CARVALHO, Júlio José M.; OYAKAWA, Nadir. **I Congresso Brasileiro de HPV.** São Paulo: BG Cultural, 2000.

CERQUEIRA, D. M. et al. Caracterização molecular do papilomavírus humano em mulheres infectadas com o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 no Distrito Federal e entorno. **Com. Ciências Saude**, v. 18, n. 4, p. 267-278, 2007.

CHATUVERDI, A. K. et al. Prevalence of humanpapillomavirus genotypes in women from three clinical settings. **J. Med. Virol.** v. 75, p. 105-113, 2005.

CHOW, L. T.; BROKER, T. R. In vitro experimental systems for HPV: epithelial raft cultures for investigations of viral reproduction and pathogenesis and for genetic analyses of viral proteins and regulatory sequences. **Clin Dermatol.**, v. 15, n. 2, p. 217-27, 1997.

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.

CLARKE, B.; CHETTY, R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. **J. Clin. Pathol. Mol. Pathol.**, v. 55, n. 1, p. 19-24, feb. 2002.

COLEMAN, N.; STANLEY, M. A. Characterization and functional analysis of the expression of vascular adhesion molecules in human papillomavirus-related disease of the cervix. **Câncer**, v. 74, p. 884-892, 1994.

CRUSIUS, K; AUVINEN, E; ALONSO, A. Enhancement of EGF- and PMA-mediated MAP kinase activation in cells expressing the human papillomavirus type 16 E5 protein. **Oncogene. Sep.**, v. 18, n. 12, p. 1437-44.1997.

DÔRES, G. B. HPV na genitália feminina. **Manual e Guia Prático de Cirurgia de Alta Frequência**. São Paulo: Multigraf Editora, 1994.

DYSON, N. et al. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. **Science**, n. 243, p. 934-37, 1989.

EDWARDS, R. P. et al. Tlymphocytes infiltrating advanced grades of cervical neoplasia. CD8-positive cells are recruited to invasion. **Câncer**, n. 76, p. 1411-1415, 1995.

FIALHO, S. C. A. V. et al. Anormalidade citológicas e a acurácia da citopatologia como método de rastreio nas mulheres HIV soro-Positivas/AIDS. **DST-J Bras. Doenças Sex. Transm.** v. 14, n. 1, p. 16-19, 2002.

FRAZER, I. H.; TINDLE, R. W. Cell-mediated immunity to papillomaviruses. **Papillomavirus Rep.**, v. 3, p. 53-58, 1992.

FTIANDSMA, J. L. Animal models for HPV vaccine development. **Papillomavirus Rep.**, v. 5, p. 105-111, 1994.

GISSMANN, L. Immunologic responses to human papillomavirus infection. In: LORINCZ, A. T.; REID, R. **Obstetrics e Gynecology Clinics of North America – Human Papillomavirus I.**, v. 23, n. 3, p. 625-639, 1996.

GOMES, F. A. M. Fatores associados à infecção clínica e subclínica do trato genital feminino pelo papiloma vírus humano. **DST- J. Bras. Doenças Sex. Transm.**, v. 15, n. 1, p. 16-22, 2003.

HAVERKOS, H.; ROHRER, M.; PICKWORTH, W. The cause of invasive cervical cancer could be multifactorial. **Biomed Pharmacother**, v. 54, n. 1, p. 54-9, 2000.

HAWLEY, N. P. et al. HPV16 E6 and E7 proteins cooperate to immortalize human foreskin keratinocytes. **EMBO J.**, v. 8, p. 3905-3910, 1989.

HELBERG, D. et al. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine e cotidina in serum e cervical mucus in smokers e nonsmokers. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 158, n. 4, 910-3, 1988.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Câncer do colo do útero**. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uterio](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio)>. Acesso em: 9 mar. 2011a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2011b. 118p.

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 abr. 2012.

KELLEY, M. L.; KEIGER, K. E.; LEE, H. J. M. **The global transcriptional effects of the human papillomavirus E6 protein in cervical carcinoma cell lines are mediated by the E6AP ubiquitin ligase**, n. 79, p. 3737-47, 2005.

LEAL, E. A. S. Lesões precursoras do câncer de colo em mulheres adolescentes e adultas jovens do município do Rio Branco-Acre. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 25, n. 2, p. 81-86, 2003.

LEVI, J. E. et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. **J. Clin. Microbiol.**, p. 3341-5, 2002.

LONGWORTH, M. S. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. **Microbiol. Mol. Biol. Rev.**, v. 68, n. 2, p. 362-72, 2004.

LUQUE, A. E.; DEMETER, L. M.; REUCHMAN, R. C. Association of Human Papillomavirus Infection and disease with magnitude of Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA plasma level among women with HIV-1 infection. **J. Infect. Dis.**, v. 179, p. 1405-1409, 1999.

MAIMAN, M.; FRUCHTER, R. G.; CLARK, M. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. **Obstet Gynecol**, v. 89, p. 76-80, 1997.

MENDONÇA, M. et al. Tabagismo e sua inter-relação com doenças ginecológicas. **J. Bras. Med.** v. 86, n. 3, p. 60-3, 2004.

- MELO, Victor Hugo de. **Ginecologia e obstetrícia: manual para concursos/SOGIMIG**. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. 888p.
- MOODY, C. A.; LAIMINS, L. A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nature**, v. 10, p. 550-560, 2010.
- MONSONEGO, J. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions. **Int. J. Câncer.**, v. 48, n. 4, p. 533-9, 1991.
- MUNOZ, N. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N. Engl. J. Med.**, n. 348, p. 518-27, 2003.
- NAUCLER, P. et al. Human papillomavirus and papanicolaou tests to screen for cervical cancer. **N. Eng. J. Med.**, v. 16, n. 357, p. 1589-1597, 2007.
- NUNES, C. L. X. et al. Características clínico epidemiológicas de um grupo de mulheres com HIV/AIDS em Salvador-Bahia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 6, p. 436-440, Nov./dez., 2004.
- PALEFSKY, J. M. et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. **J. Natl. Cancer Inst.**, fev. 1999.
- PEREYRA, E. A. G.; GUERRA, D. M. M.; VILLA, L. L. Papilomavíroses humanas. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. (Ed.). **Tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu; 1996. p. 457-63.
- POPPE, W. A. et al. Langerhans cells and L1 antigen expression in normal e abnormal squamous epithelium of the cervical transformation zone. **Gynecol Obstet Invest**, v. 41, n. 3, p. 207-13, 1996.
- PEDROSA, Michele Lopes; MATTOS, Inês Echenique; KOIFMAN, Rosalina Jorge. Lesões intra-epiteliais cervicais em adolescentes: estudo dos achados citológicos entre 1999 e2005, no Município do Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2881-2890, 2008.
- PINTO, A. P.; TÚLIO, S.; CRUZ, O. R. Co-fatores do HPV na oncogenêse cervical. **Rev. Assoc. Med. Brás.**, v. 48, n. 1, p. 73-8, 2002.
- RAMA, C. H. et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Rev. Saúde Pública**, v. 42, n. 1, p. 123-130, 2008.
- ROBERTS, S. et al. Mutational analysis of the human papillomavirus type 16 E1gE4 proteinshows that the C terminus is dispensable for keratin cytoskeleton association but is involved in inducing disruption of the keratin@laments. **Journal of Virology**, v. 71, p. 3554-3562, 1997.
- ROSENBLATT, C. et al. **HPV na prática clínica**. [S. l.]: Atheneu, 2005.
- SOUSA, A. F. M. **Deteção e genotipagem de papilomavírus humano em tumores de pênis**. 2008. Dissertação (Mestrado em Genética) – Departamento de Biologia da Universidade Católica de Góias, Goiânia, 2008.

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

SANTANA, E. A. et al. Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 15, n. 4, p. 203-208, out./dez. 2008.

SELVAKUMAR, R. et al. Immunization with nonstructural proteins E1 and E2 of cottontail rabbit papillomavirus stimulates regression of virus-induced papillomas. **J. Virol.**, v. 69, p. 602-605, 1995.

SIMONS, A. M.; PHILLIPS, D. H.; COLEMAN, D. V. Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco. **Br. Med. J.**, v. 306, p. 1444-1448, 1993.

SUN, X. et al. Human papillomavirus infections in women infected with the human immunodeficiency virus. **N. Engl. J. Med.**, v. 337, p. 1343-1349, 1997.

TSUKUI, T. et al. IL-2 production by peripheral lymphocytes in response to human papillomavirus-derived peptides: correlation with cervical pathology. **Câncer Res.**, v. 56, p. 3967-3974, 1996.

TUREK, L. P. The structure, function, and regulation of papillomaviral genes in infection and cervical cancer. **Adv. Virus Res.**, v. 44, p. 305-56, 1994.

VALDIVIA, L. I. M. et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes in cervix uterine cancer patients in a public hospital and private clinic from Santiago, Chile. **Rev. Chilena Infectol.**, v. 27, n. 1 p. 11-16, feb. 2010.

WEINBERG, R. A. The retinoblastoma protein and cell cycle control. **Cell**, v. 81, p. 323-330, 1995.

ZHENG, Z. M.; BACKER, C. C. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. **Front Biosci**, v. 11, p. 2286-302, 2006.

ZIMMERMANN, J. B. Associação entre a contagem e linfócito T CD4+ e a gravidade da neoplasia intra-epitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em mulheres infectadas pelo HIV. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 28, n. 6, p. 345-51, 2006.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nat Rev Cancer**, v. 2, n. 5, p. 342-50, 2002.

APÊNDICES

## APÊNDICE A – Ficha de levantamento clínico e epidemiológico

**FICHA DE LEVANTAMENTO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO**

1 Data de coleta: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

2 Citologia/Registro: \_\_\_\_\_

3 Idade: \_\_\_\_\_ anos

4 Estado civil atual:

- Solteira    Casada/Companheiro  
 Separada/Divorciada    Viúva

4 Escolaridade:

- Analfabeta/fundamental incompleto  
 Fundamental completo  
 Médio incompleto  
 Médio completo  
 Superior incompleto  
 Superior completo  
 Pós-graduação

5 Tabagismo

6.1 Já fumou cigarros na vida?

- Não (se **não**, ir para a pergunta **7.1**)  
 Sim. Com que idade iniciou: \_\_\_\_\_ ou  NL

6.2 Fuma cigarros atualmente?

- Não. Com que idade parou: \_\_\_\_\_ ou  NL  
 Sim

6.3 Em média, quantos cigarros você fuma/fumava por dia/semana?

\_\_\_\_\_ por dia **ou** \_\_\_\_\_ por semana ou  NL

6 Etilismo

7.1 Já consumiu bebidas alcoólicas na vida?

- Não (se **não**, ir para a pergunta **8.1**)  
 Sim. Com que idade iniciou: \_\_\_\_\_ ou  NL

7.2 Consome bebida alcoólica atualmente?

- Não. Com que idade parou: \_\_\_\_\_ ou  NL  
 Sim

6.3 com que frequência você usa/usava bebida alcoólica?

- Todo dia  
 5 a 6 dias na semana  
 3 a 4 dias na semana



- 1 a 2 dias na semana
- 3 a 4 dias no mês
- 1 a 2 dias no mês
- Menos de uma vez no mês
- Não lembro

## 7 História sexual

### 8.1 Frequência de **relações sexuais** ou contato de genital com genital:

Número de vezes por semana: \_\_\_\_\_ OU

Número de vezes por mês: \_\_\_\_\_ OU

Número de vezes por ano: \_\_\_\_\_ OU

Nenhuma vez no último ano. Quanto tempo se passou desde a última relação sexual ou contato de genital com genital? \_\_\_\_\_ anos

8.2 Idade da primeira relação sexual: \_\_\_\_\_ anos /  NL

8.3 Número de parceiros sexuais **na vida**: \_\_\_\_\_ /  NL

8.4 Número de parceiros sexuais **no último ano**: \_\_\_\_\_ ou  NL

8.5 Número de parceiros **novos no último ano**: \_\_\_\_\_ ou  NL

## 8 História anticoncepcional

### 9.1 Já utilizou anticoncepcionais orais (pílula) na vida?

Não (se **não**, ir para a pergunta **9.3**)

Sim. Com que idade iniciou: \_\_\_\_\_ ou  NL

### 9.2 Ainda utiliza anticoncepcionais orais (pílula) atualmente?

Não. Com que idade parou: \_\_\_\_\_ ou  NL

Sim

### 9.3 Já utilizou preservativos (camisinha) masculino ou feminino na vida?

Não  Sim

### 9.4 Caso sim na **9.3**, frequência de uso?

Em todas as relações sexuais  Às vezes

## 10 Reprodução

10.1 Número de G: \_\_\_\_\_ P: \_\_\_\_\_ A: \_\_\_\_\_

10.2 Idade da 1ª gestação: \_\_\_\_\_ anos

## 11 História ginecológica

### 11.1 N° de exames de PCCU (preventivos) na vida?

Este é o primeiro

2 a 3 vezes

4 a 5 vezes

6 a 10 vezes

Mais de 10 vezes

## APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

#### **Prevalência do Papilomavirus humano e seus genótipos em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana atendidas no Serviço Ambulatorial Especializado de Imperatriz-MA**

O HPV é considerado um dos agentes causadores do câncer cervical. Em cerca de 95% dos casos de câncer cervical, ele está presente. Em cerca de 95% dos casos de câncer cervical, o vírus é encontrado. Quando a mulher está infectada por HIV e HPV aumenta a possibilidade de desenvolver o câncer. Cerca de 55% de mulheres infectadas por HIV que apresentam câncer de colo uterino. Com isso, este projeto se dedica a avaliar a presença do HPV em mulheres infectadas por HIV na população do município de Imperatriz. Esta região apresenta grande desenvolvimento e atende a várias cidades dos arredores, e se torna de grande importância este tipo de estudo para que se possa fazer programas regionalizados para prevenção dessa doença. Para isso, utilizaremos as amostras colhidas da região vaginal para a pesquisa do HPV pela técnica de biologia molecular. Sem a necessidade de qualquer outra intervenção.

Se você tiver qualquer pergunta sobre este estudo ou riscos, você pode entrar em contato com a pesquisadora Franciara Batista Casanova, telefone 99-9989-0700. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos ou com relação aos aspectos éticos do trabalho, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) do Núcleo de Medicina Tropical - UFPA – Av. Generalíssimo Deodoro, 92, Umarizal, Belém – PA; Telefone 3241-0032.

É garantida a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. As informações serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Não há nenhuma despesa pessoal adicional ao participante neste estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Você pode se negar a participar deste estudo sem que haja qualquer prejuízo ao seu tratamento neste Serviço. Os dados obtidos por sua participação serão apenas utilizados para este estudo.

---

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Prevalência do Papilomavirus humano e seus genótipos em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana atendidas no Serviço Ambulatorial Especializado de Imperatriz-MA".

Eu discuti com Franciara Batista Casanova sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim, quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

\_\_\_\_\_  
Participante

Belém \_\_/\_\_/200\_\_

\_\_\_\_\_  
Testemunha

Belém \_\_/\_\_/200\_\_

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

Belém \_\_/\_\_/200\_\_

## ANEXO A – Parecer de Ética de Projeto de Pesquisa envolvendo seres humanos



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

## PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. **Protocolo:** Nº 032/2011-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO E SEUS GENÓTIPOS EM MULHERES PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ATENDIDAS NO SERVIÇO AMBULATORIAL ESPECIALIZADO DE IMPERATRIZ-MA.
3. **Pesquisador Responsável:** Franciara Batista Casanova.
4. **Instituição / Unidade:** UFPA/FACIMP.
5. **Data de Entrada:** 22.06.2011.
6. **Data do Parecer:** 28.06.2011.

**PARECER**

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto, manifesta-se pela sua aprovação.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 16 de agosto de 2011.

**Prof. Dr. Hellen Thais Fuzii**  
Coordenadora do CEP-NMT/UFPA.

Hellen Thais Fuzii  
Coordenadora do Comitê de Ética