



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

**JOSENÓLIA ARAÚJO ALMEIDA**

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA INFECÇÃO PELO HPV EM  
MULHERES ATENDIDAS NO MUNICÍPIO DE IMPERATRIZ – MA.**

**Imperatriz–MA  
2012**

**JOSENÓLIA ARAÚJO ALMEIDA**

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA INFECÇÃO PELO HPV EM  
MULHERES ATENDIDAS NO MUNICÍPIO DE IMPERATRIZ – MA.**

Dissertação apresentada à aprovação como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA.

Orientadora: Prof. Dra. Maria Conceição Nascimento Pinheiro

**Imperatriz–MA  
2012**

Almeida, Josenólia Araújo

A447p Prevalência e fatores de risco da infecção pelo HPV em mulheres atendidas no município de Imperatriz-MA / Josenólia Araújo Almeida; orientadora, Maria Conceição Nascimento Pinheiro – 2012.

55 fls. il.: color

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

1. HPV. 2. Prevalência. 3. PCR. 4. Papanicolau. 5. PPCCU. I. Pinheiro, Maria Conceição Nascimento. II. Título.

CDU 616-006.52 (812.1Imperatriz)



**JOSENÓLIA ARAÚJO ALMEIDA**

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA INFECÇÃO PELO HPV EM  
MULHERES ATENDIDAS NO MUNICÍPIO DE IMPERATRIZ – MA.**

Dissertação apresentada à aprovação como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, pela comissão formada pelos professores:

**Banca Examinadora**

---

Prof. Dra. Maria Conceição Pinheiro - Orientadora

---

José Luiz Martins do Nascimento-UFPA - Avaliador

---

Tereza Cristina Corvelo-UFPA - Avaliador

---

Hellen Thays Fuzii-UFPA- Avaliador

## AGRADECIMENTOS

Primeiro gostaria de agradecer a Deus, autor da minha vida, fortaleza dos meus dias, o amparo certo nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, Ednólia Araújo Almeida e José Alves de Almeida (*in memoriam*), pela educação e base familiar que recebi, a qual foi fundamental na formação do meu caráter. Obrigada mãe por até hoje continuar-me orientando e por seu carinho.

Aos meus irmãos, Pedro Hilo, Suelio, Denis, em especial à minha irmã, Maria Olyntha, pela sua amizade e companheirismo.

Aos meus filhos, Victor Yuri e Renato, pelo afeto e atenção demonstrados a mim.

Ao meu esposo Waldey, por me ajudar com suas orientações técnicas, seu apoio moral e incentivo no decorrer deste trabalho enfatizando sua paciência e companheirismo.

À minha querida professora e orientadora, Maria Conceição Pinheiro, pela atenção, orientação e apoio na construção dessa dissertação, sem ela não teria conseguido.

À Professora Dra, Helen Fuzi, e seus colaboradores que realizaram o teste de captura híbrida para o (HPV) no Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, meus sinceros agradecimentos.

À minha amiga, Anne Danniele, que muito me ajudou, mostrando o sentido da amizade verdadeira. A todas as mulheres que participaram da entrevista sem as quais não seria possível a realização desse trabalho.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para realização desta pesquisa.

## RESUMO

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é uma doença sexualmente transmissível de grande magnitude às mulheres, principalmente de países subdesenvolvidos, contribuindo para o aumento dos indicadores de morbi- mortalidade por ser o principal fator associado ao câncer do colo uterino. Este estudo avaliou a prevalência e os fatores de riscos associados à infecção pelo HPV na população de mulheres atendidas no Centro de Especialidades Médicas de Imperatriz-Maranhão, no período de maio a junho de 2012. Participaram 103 mulheres matriculadas no Programa de Prevenção do Câncer do Colo Uterino, residentes em Imperatriz e que se submeteram a colheita de material cervico-vaginal para o teste Papanicolaou e determinação de DNA-HPV através da PCR. Os dados demográficos e clínico-epidemiológicos foram extraídos da ficha ginecológica de cada mulher cujos registros ocorreram no dia da colheita do exame. O perfil das mulheres era predominantemente com idade acima de 25 anos, casadas, afro-descendentes e com escolaridade superior a oito anos. A prevalência da infecção por HPV foi 10,68%. Não houve associação com nenhuma das variáveis: multiplicidade de parceiros ((20%), uso de preservativo (23,5%), não realização anual de PAP (13,6%), fumo de cigarros (22,2%). A prevalência da infecção por HPV em mulheres atendidas no Serviço de Atenção à Saúde da Mulher, em Imperatriz-MA foi relativamente baixa em relação a outras cidades brasileiras. Apesar de nenhuma variável demonstrar associação com o risco da infecção, a iniciação sexual precoce, multiplicidade de parceiros, história de DST mostraram prevalência elevada.

**Descritores:** HPV. Prevalência. PCR. Papanicolaou. PPCCU.

## ABSTRACT

Infection with human papillomavirus (HPV) is sexual transmission disease (STD) of great magnitude for women, especially in developing countries contributing to increased morbidity and mortality indicators for being the main factor associated with cervical cancer. This study evaluated the prevalence and risk factors associated with HPV infection in population of women seen at Center of Medical Specialties from Imperatriz-MA, in the period May-June 2012. The study was conducted in 103 women enrolled in Cancer Prevention Program Cervix, residents in Imperatriz city who underwent sampling for cervical-vaginal Papanicolaou testing and determination of HPV DNA by PCR. The demographic and clinical-epidemiological data sheet were taken from each woman's gynecological records which occurred on day of harvest survey. The profile of women was predominantly age over 25 years old, married, african descent and education with over eight years. The prevalence of HPV infection was 10.68%. There was no association with any of variables multiple partners ((20%), condom use (23.5%), not holding an annual PAP (13.6%), cigarette smoking (22.2%). Prevalence of HPV infection in women attending in Department of Women's Health Care at Imperatriz-MA was relatively low compared to other cities. Though no variable demonstrate association with the risk of infection, early sexual initiation, multiple partners, STDs showed high prevalence.

**Keywords:** HPV. Prevalence. PCR. Papanicolau. Uterine Cervical Cancer.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 – HPV

Figura 2 – Evolução da patologia

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Classificação dos tipos de HPV quanto aos seus fatores de risco

Tabela 2: Classificação dos tipos de HPV quanto ao perfil sócio demográfico

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1: Prevalência de HPV em mulheres submetidas ao citopatológico no Centro de Especialidades Médicas de Imperatriz-MA.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**ASC** – Atypical squamous cells

**ASC-H** – Atypical squamous cells cannot exclude HSIL

**ASC-US** – Atypical squamous cells of undetermined significance

**CEM**- Centro de Especialidades Médicas

**CONEP** – Conselho Nacional de Ética e Pesquisa

**DNA** – Ácido Desorribonucléico

**DST** – Doença Sexualmente Transmissível

**FEBRASGO** – Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

**HE** – Hematoxilina-Eosina

**HPV** – Papiloma Vírus Humano

**HSIL** – High grade squamous intraepithelial lesions

**INCA** – Instituto Nacional do Câncer

**LSIL** – Low grade squamous intraepithelial lesions

**MA** – Maranhão

**PCCU** – Preventivo de Câncer de Colo Uterino

**PCR** – Reação da Cadeia de Polimerase

**SCC** – Squamous cell carcinoma

**TCLE** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TPA-** Tetra decanoiforbol-acetato

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>16</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
3.1 GERAL.....	17
3.2 ESPECÍFICOS .....	17
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>18</b>
4.1 DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS.....	18
<b>5 PAPILOMAVIRUS HUMANO.....</b>	<b>19</b>
5.1 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO.....	21
5.2 PATOGENIA.....	23
5.3 ALTERAÇÕES CELULARES .....	25
5.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	26
5.5 DIAGNÓSTICO .....	27
5.6 PROFILAXIA.....	33
5.7 TRATAMENTO .....	35
<b>6 METODOLOGIA .....</b>	<b>37</b>
6.1 TIPO DE ESTUDO.....	37
6.2 LOCAL E POPULAÇÃO ALVO.....	37
6.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	38
<b>6.3.1 Critérios de Inclusão e Exclusão .....</b>	<b>38</b>
<b>6.3.2 Etapas do estudo.....</b>	<b>38</b>
6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
6.5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA .....	41
<b>7 RESULTADOS .....</b>	<b>43</b>

<b>8 DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
8.1 PERFIL SÓCIO-DEMOGRÁFICO E INFECÇÃO POR HPV .....	46
8.2 PREVALÊNCIA GERAL DA INFECÇÃO POR HPV NA POPULAÇÃO ESTUDA DA.....	48
8.3 ASSOCIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO POR HPV EM IMPE RATRIZ .....	50
<b>9 CONCLUSÃO.....</b>	<b>54</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>55</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>63</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino ainda representa um grave problema de saúde pública brasileiro pelos elevados índices de morbi-mortalidade no grupo feminino. Esta neoplasia está associada a vários fatores que contribuem para transformações intra-epiteliais que podem evoluir para um processo invasor num período que varia de 10 a 20 anos (BRASIL, 2006). Dentre esses fatores relacionados, a infecção pelo HPV constitui-se em um dos mais importantes.

Embora a infecção por HPV seja condição necessária para que ocorra uma transformação maligna, não é uma condição suficiente. Outros fatores relacionados à mulher como imunossupressão, ou co-infecção por outros agentes sexualmente transmissíveis são necessários para progressão de um processo displásico para forma invasiva (GOODMAN, 2000).

A infecção pelo HPV é considerada uma doença sexualmente transmissível viral de maior prevalência na atualidade (GOODMAN, 2000). O vírus (HPV) é transmitido pelo contato sexual que afeta a área genital tanto de homens como de mulheres, composto por uma família de vírus com mais de 80 tipos, sendo que alguns deles causam apenas verrugas comuns no corpo, outros infectam a região genital, podendo ocasionar lesões que, se não tratadas, se transformam em câncer de colo do útero. Um traço que merece destaque reside no fato de que o vírus pode ficar instalado no corpo por muito tempo sem se manifestar, entrando em ação em determinadas situações, como na gravidez ou em uma fase de estresse, quando a defesa do organismo fica abalada (COSTA, 2008).

Na maior parte das vezes a infecção pelo HPV não apresenta sintomas. A mulher pode sentir uma leve coceira, ter dor durante a relação sexual ou notar um corrimento. Geralmente, essa infecção não resulta em câncer, mas é comprovado que 99% das mulheres que têm câncer do colo uterino foram antes infectadas por esse vírus. Em seus estágios iniciais as

doenças causadas pelo HPV podem ser tratadas com sucesso em cerca de 90% dos casos, impedindo que a paciente tenha maiores complicações no futuro (PARELLADA, PEREYRA, 2005).

Dentre as pessoas sexualmente ativas cerca de 75% entram em contato com o HPV durante sua vida, porém mais de 90% dos indivíduos infectados, através do sistema imune, conseguem eliminar o vírus sem que se desenvolvam os sintomas (PARELLADA, PEREYRA, 2005).

O HPV segue o ciclo produtivo viral clássico: adsorção, penetração, transcrição, tradução, replicação do DNA, e maturação, porém em alguns casos esse processo não chega a acontecer completamente, uma vez que o vírus pode integrar-se ao genoma das células hospedeiras e induzir à carcinogênese dessas células. Dos 118 tipos descritos, cerca de 40 são capazes de infectar o trato ano genital, e ainda podem ser separados em grupos quanto ao risco de câncer cervical (CAVALCANTI & CARESTIATO, 2006)

A prevalência da infecção por papiloma vírus 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).

Conforme relatado por Cavalcanti & Carestiato (2006) as evidências moleculares e epidemiológicas mostram, de forma clara, que certos tipos de HPV são a principal causa de câncer cervical. Atualmente, sabe-se que o DNA do HPV pode ser detectado em 95% a 100% dos cânceres cervicais e a Organização Mundial de Saúde já reconhece este vírus como agente etiológico de câncer de cérvix uterina. Em todo o mundo, a infecção por estes vírus é uma das causas mais comuns de doenças sexualmente transmissíveis (DST), tanto em homens

quanto em mulheres. Em razão disso, o HPV é considerado questão de relevância no que diz respeito à Saúde Pública, uma vez que os níveis de infecção por estes vírus continuam crescendo, apesar de todos os esforços em sentido contrário.

O câncer cervical é o segundo câncer mais frequente em mulheres (o primeiro é o câncer de mama) e é responsável por considerável morbidade e mortalidade em todo o mundo. São diagnosticados cerca de 470.000 novos casos de câncer de útero anualmente e, aproximadamente, 230.000 mulheres morrem todos os anos (INCA 2010). Em relação à epidemiologia, sustenta Mello et al (2010) que é o segundo mais frequente na população feminina brasileira e o terceiro a nível mundial, apresentando uma tendência crescente das prevalência de lesões intraepiteliais entre adolescentes de 15 a 19 anos.

No Brasil, a estimativa feita pelo Ministério da Saúde aponta uma maior incidência nas regiões Norte e Nordeste do País, onde grande parte da população feminina nunca realizou o exame Papanicolau. A este fato estão relacionados os seguintes fatores: ausência de companheiros, mulheres com escolaridade de cinco a oito anos, moradia em domicílios cujo chefe de família tinha ocupação artesanal, hábito de fumar. Além de não ter conhecimento sobre o câncer de colo ou ter medo de realizar o exame, ausência de corrimento vaginal e não ter realizado consulta médica nos últimos três meses (BRASIL, 2006).

Os fatores que contribuem para o aumento da prevalência do câncer de colo do uterino em Imperatriz do Maranhão são similares ao da população em geral? A prevalência de HPV é elevada neste município. E quais os tipos de HPV prevalentes?

## 2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, para o ano de 2012, espera-se 17.540 casos novos de câncer de colo do útero, com um risco estimado de 17 casos para cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2006).

Dados estimados pelo INCA (Instituto Nacional do Câncer, 2010) apontam uma incidência de 19,67% para cada 100 mil mulheres de novos casos no Maranhão, constituindo-se na segunda frequência de câncer na população em geral.

A principal estratégia utilizada para detecção precoce do câncer de colo do útero é o rastreamento através do exame preventivo, a colpocitologia oncótica utilizando a técnica de Papanicolaou, em mulheres assintomáticas com o objetivo de identificar a doença em sua fase inicial (COSTA, 2008). Entretanto, é necessário conhecer também a prevalência da infecção pelo HPV na população de mulheres que se submetem ao teste de Papanicolaou, no Município de Imperatriz do Maranhão para melhor estimativa dos índices de morbidade e fatores de risco ao desenvolvimento do câncer de colo e consequentemente melhorar as estratégias de controle da doença neste município, considerando a escassez de estudos dessa natureza, na região.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar os aspectos epidemiológicos e citopatológicos da infecção pelo HPV em mulheres de Imperatriz do Maranhão no período de 18 de maio a 18 de junho de 2012.

#### **3.2 Específicos**

- Identificar o perfil sócio-demográfico das mulheres atendidas no C.E.M. de Imperatriz;
- Estimar a prevalência da infecção pelo HPV na população de estudo;
- Verificar os fatores de risco para infecção por HPV nas pacientes atendidas no C.E.M. de Imperatriz.

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

As doenças sexualmente transmissíveis encontram-se entre as infecções mais comuns do mundo. Nos países ocidentais, o número de indivíduos com essas doenças aumentou continuamente a partir da década de 1950 até a década de 1970, mas acabou se estabilizando na década de 1980. Contudo, no fim da década de 1990, o número de indivíduos afetados por doenças sexualmente transmissíveis começou novamente a aumentar em muitos países, sobretudo pela sífilis e pela blenorragia (gonorréia) (PRADO et. al.,2007).

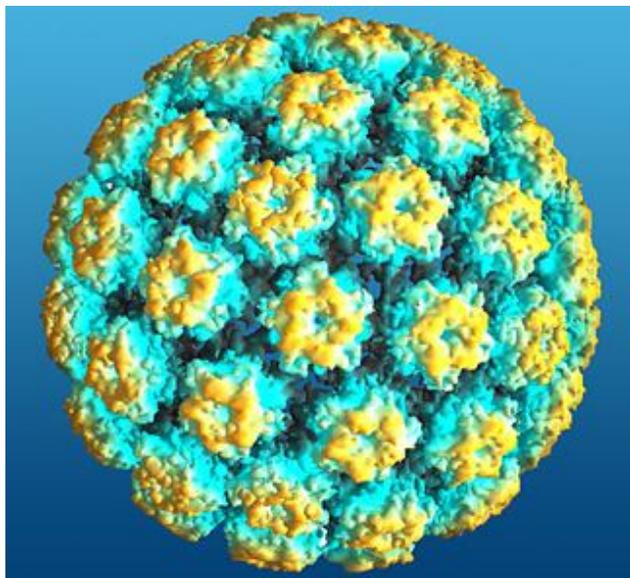
Escritos da Grécia Antiga já faziam referência a verrugas genitais no trato sexual como via de transmissão. A microscopia eletrônica constituiu importante passo para elucidar seu agente etiológico, que foi identificado como o papiloma vírus humano (HPV). Até 1976, o condiloma acuminado era raramente diagnosticado no colo uterino e na vagina. A hipótese diagnóstica de infecção por HPV era somente aventada na presença de lesões verrucosas que comprometessem os genitais externos, facilmente observáveis a olho nu. Maior interesse ainda causou essa doença quando, em 1981, publicaram-se os primeiros trabalhos relacionando a infecção por HPV com o carcinoma da cérvix uterina. Atualmente a infecção pelo Papilomavirus humano representa uma das mais importantes DST's no mundo, principalmente em países em desenvolvimento pelo impacto que tem causado sobre a morbidade e mortalidade materna (PRADO et. al., 2007).

## 5 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

O papiloma vírus humano é um pequeno vírus não envelopado, com um diâmetro de aproximadamente 55 nm. A partícula viral apresenta seu genoma constituído de DNA de fita dupla circular, medindo entre 7.500 a 8.000 pares de base, associado a histonas celulares; e seu capsídeo é formado por 72 subunidades protéicas denominadas capsômeros, que estão arranjadas em conformação icosaédrica – Figura 1 (FEBRASGO, 2002), cujas proteínas estruturais são do tipo L1 (proteína maior) que é gênero-específica e L2 (proteína menor) que é altamente tipo-específica (TYRING, 2000).

O Papiloma vírus Humano faz parte de um grupo de vírus da família *Papillomaviridae*. Esses vírus infectam células epiteliais e têm a capacidade de causar lesões na pele ou mucosas. Causam diversos tipos de lesões como a verruga comum e a verruga genital ou condiloma, popularmente conhecida como “crista de galo”. Esses vírus têm crescimento limitado e com frequência regridem espontaneamente.

De acordo com Prado et al,(2007) os HPV encontram-se classificados em vários tipos e subtipos e variantes de um mesmo tipo, dependendo da semelhança na sequência dos nucleotídeos. Isto foi possível graças ao desenvolvimento das técnicas de hibridização molecular. Quando existe menos do que 50% de semelhança com outros membros, é definido um novo tipo e dado um número na ordem da descoberta. Se a semelhança é maior do que 50% caracteriza-se um subtipo e, se for próxima de 100%, os vírus são considerados como variantes do mesmo tipo. Desta forma, os papilomas vírus são genotipados e não sorotipados.



**Figura 1 – HPV**

Fonte: [www.corposaun.com](http://www.corposaun.com)

Mais recentemente, um novo tipo de HPV passou a ser aceito quando seu genoma apresentar, na sequência dos nucleotídeos dos genes E6, E7 e L1, diferença maior do que 10% em relação aos outros tipos. Esta nova metodologia foi estabelecida arbitrariamente, mas parece ser suficiente para identificar novos tipos virais (PRADO et al, 2007).

Classificação	Tipos de HPV
Baixo risco: Está associado às infecções benignas do trato genital como o condiloma acuminado ou plano e neoplasias intraepiteliais de baixo grau. Estão presentes na maioria das infecções clinicamente aparentes (verrugas genitais visíveis) e podem aparecer na vulva, no colo uterino, na vagina, no pênis, no escroto, na uretra e no ânus.	6, 11, 42, 43 e 44
Alto risco: Possuem uma alta correlação com	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58,

as neoplasias intraepiteliais de alto grau e carcinomas do colo uterino, da vulva, do ânus e do pênis (raro).	59 e 68.
---	----------

**Tabela 1:** Classificação dos tipos de HPV quanto aos seus fatores de risco

Fonte: Brasil, 2005

## 5.1 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO

A transmissão do HPV ocorre pelo contato direto, através de microlesões na pele que expõem a membrana basal do epitélio. No caso da infecção genital, a transmissão se dá principalmente pelo contato genital durante o ato sexual. Prova disso é que entre mulheres que não tiveram nenhuma relação sexual prévia, o índice de infecção é de apenas de 0-8%. Como os HPV são bastante resistentes ao calor e a dessecação, também é possível que ocorra a transmissão não sexual, via fômites, sendo que numa proporção bastante reduzida. Outros tipos de contato genital com ausência de penetração, incluindo o sexo-oral, também têm sido descritos como vias de transmissão, entretanto são bastante raros. Além destas, existem outras vias de transmissão de HPV genitais como a transmissão vertical, da mãe para o recém-nascido (FEHRMANN & LAIMINS, 2003).

De acordo com Prado et. al., (2007) a epidemiologia da infecção, assim como o comportamento clínico do homem, não são ainda totalmente conhecidos. Provavelmente, para os homens, são os mesmos os fatores de risco da mulher, tais como início precoce da atividade sexual, número elevado de parceiros e número cada vez maior de relações sexuais, além do hábito de fumar e condições de imunossupressão.

A infecção genital pelo HPV é mais frequente em mulheres jovens sexualmente ativas, entre 18 e 30 anos de idade. Depois dos 30 anos ocorre uma acentuada diminuição nos casos de novas infecções. Por outro lado, o câncer cervical é mais comum em mulheres acima dos 35 anos, atingindo o pico de incidência geralmente na faixa etária de 45 a 49 anos, sugerindo

que as infecções se dão realmente em mulheres mais jovens, e as infecções persistentes provocadas principalmente por HPV de alto risco são responsáveis pela maioria dos casos que evoluem lentamente até o câncer cervical (FEHRMANN & LAIMINS, 2003).

A prevalência da infecção por papiloma vírus 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).

As evidências moleculares e epidemiológicas indicam que certos tipos de HPV estão intimamente relacionados à origem do câncer cervical (CAVALCANTI & CARESTIATO, 2006). Atualmente, sabe-se que o DNA do HPV pode ser detectado em 95% a 100% dos cânceres cervicais e a Organização Mundial de Saúde já reconhece este vírus como agente etiológico de câncer de cérvix uterina. Em todo o mundo, a infecção por estes vírus é uma das causas mais comuns de doenças sexualmente transmissíveis (DST), tanto em homens quanto em mulheres. Em razão disso, o HPV é considerado questão de relevância no que diz respeito à Saúde Pública, uma vez que os níveis de infecção por estes vírus continuam crescendo, apesar de todos os esforços em sentido contrário.

O câncer cervical é o segundo câncer mais frequente em mulheres (o primeiro é o câncer de mama) e é responsável por considerável morbidade e mortalidade em todo o mundo. São diagnosticados cerca de 470.000 novos casos de câncer de útero anualmente e, aproximadamente, 230.000 mulheres morrem todos os anos (INCA, 2010).

Na década passada, o câncer do colo uterino encontrava-se em percentuais reduzidos e estadiamentos precoces em países desenvolvidos, onde o rastreamento do câncer cervical é eficaz. Contudo, ainda é o terceiro câncer mais comum em mulheres em todo o mundo, com

uma incidência estimada de cerca de 493.000 casos, prevalência de 1,4 milhão e 273.000 óbitos em 2002, era o segundo mais comum nos países em desenvolvimento, onde respondia por 15% de todos os cânceres nas mulheres, onerando o sistema de saúde em 8% dos custos com neoplasias, por detecção tardia e estadiamentos avançados. Países subdesenvolvidos da Ásia, África e América Latina eram os mais acometidos (ROBERTO NETTO et al, 2002).

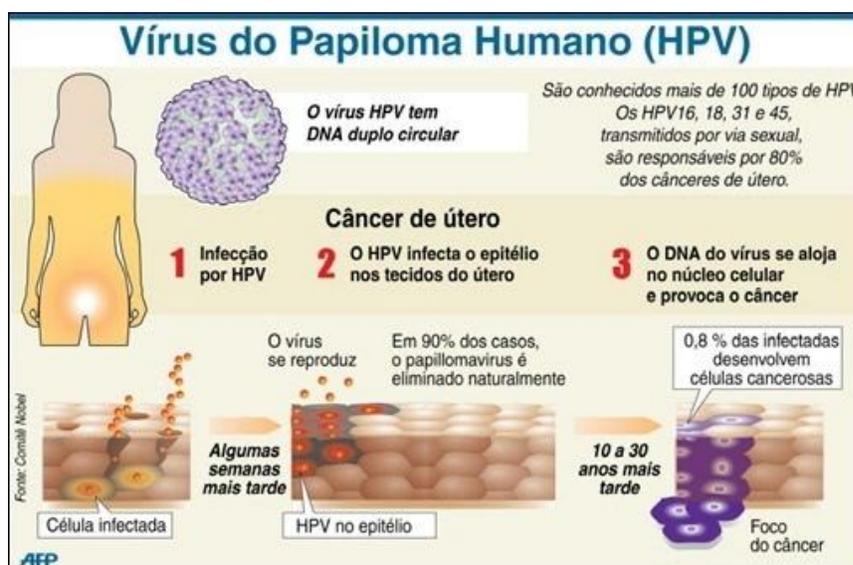
Mais recentemente, a média mundial estimada de sobrevida após 5 anos é de 49%. A maioria dos casos (80%) ocorre em países pobres e em desenvolvimento. As taxas de incidência em países desenvolvidos são em torno de 10 por 100.000, mas ultrapassa os 40, chegando acima de 100 por 100.000 em alguns países mais pobres. O Brasil permaneceu por muito tempo carente de estudos mais profundos sobre o HPV, mas essa situação tem melhorado nos últimos anos (INCA 2010).

## 5.2 PATOGENIA

A infecção do papiloma vírus ocorre através de microtraumas ocorridos no epitélio, expondo à infecção pelo HPV, 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 et al.,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 et al.,1997).

Os HPV são espécie-específica 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 ano genital. Por isso, são divididos em tipos cutâneos e mucosos. A infecção viral pode gerar lesões clínicas de forma localizada, subclínica ou latente.

O HPV segue o ciclo produtivo viral clássico: adsorção, penetração, transcrição, tradução, replicação do DNA, e maturação, porém em alguns casos esse processo não chega a acontecer completamente, uma vez que o vírus pode integrar-se ao genoma das células hospedeiras e induzir à carcinogênese dessas células. Dos 118 tipos descritos, cerca de 40 são capazes de infectar o trato ano genital, e ainda podem ser separados em grupos quanto ao risco de câncer cervical (CAVALCANTI & CARESTIATO, 2006) (Figura 2).



**Figura 2** – Evolução da patologia

Fonte: [www.patologiaurgente.blogspot.com](http://www.patologiaurgente.blogspot.com)

Podem ser atribuídos ao HPV desde lesões inócuas ao câncer a um conjunto de condições clínicas. Inicialmente, estes vírus foram reconhecidos como causas das verrugas cutâneas (verrugas plantares, comuns e planas), podendo ser descritas como áreas de hipertrofia da pele repletas de queratina com uma resolução espontânea dentro de 1 a 5 anos. Os tipos que acometem a face podem produzir câncer de pele mais facilmente, assim como os tipos de HPV que produzem pequenas elevações nodulares na boca (FEHRMANN & LAIMINS, 2003).

A epidermoplasia verruciforme é uma doença de caráter genético associado aos HPV. Nela, as verrugas surgem principalmente no tronco e nas extremidades altas do corpo, e podem também evoluir ao câncer invasivo de células escamosas. Finalmente, as papilomatoses conjuntival e respiratória estão relacionadas à contaminação durante o nascimento dos bebês, visto que muitas mulheres apresentam lesões no canal do parto (FEHRMANN & LAIMINS, 2003).

### 5.3 ALTERAÇÕES CELULARES

O efeito citopatológico da infecção pelo HPV é rotulado de coilócito. Trata-se de célula superficial e ou intermediária alargada, com bordas citoplasmáticas irregulares. Apresenta zona perinuclear nitidamente mais clara rodeada por área de citoplasma espesso. Disqueratose é achado frequente. As alterações nucleares são variáveis, podendo aparecer picnose e cromatina marginalizada e fragmentada. Núcleos alargados, gigantes, com binucleação ou multinucleação são achados comuns que produzem aumento da relação núcleo-citoplasmática. Segundo alguns autores, é a expressão citológica patognomônica de infecção por papilomavírus humano (PRADO et. al., 2007).

A infecção pelo HPV ocorre nas células da camada basal do epitélio escamoso estratificado e sua replicação é vinculada ao processo de diferenciação destas células, razão pela qual os mecanismos de patogênese no hospedeiro, induzidos por esses vírus, permaneceram muito tempo sem condições de serem estudados. Recentemente, foram criados sistemas de culturas de células organotrópicas capazes de propagar alguns tipos de HPV, como os tipos HPV 6, 11, 16 e 40, quando cultivadas sob uma matriz de colágeno mantida num suporte sólido em meio contendo tetra-decanoil forbol-acetato (TPA), que induz à diferenciação celular (FEHRMANN & LAIMINS, 2003).

Estudos revelam maior gravidade de lesões neoplásicas cervicais em pacientes com infecção por HIV. Frisch et al. (2000), mostraram ser de 32,7 anos a média de idade em pacientes HIV positivas portadoras de carcinoma *in situ* de colo uterino. Observaram ainda que o intervalo para progressão à doença invasiva era de 3,2 anos, em comparação a 15,7 anos em mulheres HIV negativas.

#### 5.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Conforme achados de Prado et.al., (2007), na mulher a infecção apresenta-se com quadros clínicos variáveis, a saber: forma clínica, conhecida como condiloma acuminado, usualmente detectado a olho nu e apresenta aspecto típico. A superfície é irregular, com projeções digitiformes, contendo em seu centro alça capilar. Frequentemente encontrado na vulva, na região perineal perianal, vagina e mais raramente ectocervical. Quase sempre múltiplas, são habitualmente acompanhadas por outras imagens, as formas subclínicas, aquelas apenas observáveis ao exame colposcópico.

Cavalcanti & Carestiato (2006) descreve que a infecção genital pelo HPV pode se manifestar clinicamente de três maneiras: (1) verrugas ano genitais, também chamadas de condilomas acuminados, que se localizam ao redor dos genitais e do ânus. Estão geralmente relacionadas aos HPV 6 e 11 (baixo risco), e não levam ao câncer. Muitas são assintomáticas e podem ter uma resolução espontânea em 3 a 4 meses, caso contrário, podem permanecer na mucosa ou até aumentarem de tamanho e número; (b) infecção latente ou inativa, neste tipo de manifestação o indivíduo não apresenta sintomas aparentes da infecção; (c) infecção ativa, que está associada aos tipos de HPV de alto risco, responsáveis pelas alterações celulares que podem resultar em neoplasias intraepiteliais.

Expressam-se como áreas de espessamento epitelial, de imagens brancas planas e saliências nas paredes vaginais às vezes como pequenas espículas, não perceptíveis a olho nu. As espículas constituem projeções digitiformes, sendo que, às vezes, as extremidades de alças capilares podem ser observadas, configurando, no conjunto, aspecto colposcópico de pontilhado em relevo. Hiperqueratose também pode estar presente e, por vezes, com relevo, exibindo aspecto cerebróide (PRADO et. al., 2007).

Ainda de acordo com o autor, os sintomas variam de acordo com o tipo de HPV:

- Verrugas simples;
- Lesões orais ou respiratórias superiores: algumas infecções por HPV podem causar verrugas e outras lesões em sua língua, amígdalas, palato mole, laringe e nariz.
- Verrugas genitais: podem aparecer na vulva, ou em torno da vagina ou ânus, no colo do útero e no pênis, escroto, virilha e coxa.
- Lesões pré-malignas genitais: certas infecções por HPV podem causar alterações celulares que resultam em lesões pré-cancerosas. Essas anormalidades são mais frequentemente detectadas pelo exame de Papanicolau, um procedimento simples para coletar as células do colo do útero ou da vagina para exame laboratorial.
- Câncer cervical e outros tipos de câncer relacionados ao HPV: não costumam apresentar sintomas até estarem em estágios avançados.

## 5.5 DIAGNÓSTICO

Segundo a Federação Brasileira da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia (2002), o diagnóstico da infecção por HPV leva em consideração os dados da história, exame físico e

exames complementares com a pesquisa direta do vírus ou indiretamente através das alterações provocadas pela infecção nas células e no tecido.

Tendo em vista a necessidade de detecção e tratamento precoces em lesões pré-malignas causadas por HPV que podem perfeitamente evoluir ao câncer, o diagnóstico do HPV restringiu-se primeiramente à citopatologia e à histopatológica, até que foram desenvolvidos os métodos de biologia molecular capazes de detectar as sequências do DNA do HPV no material clínico, porém para que essa detecção seja eficiente é necessário que os testes empregados apresentem alta sensibilidade e especificidade, além de serem seguros, reprodutíveis, de baixo custo e automatizados (CAVALCANTI & CARESTIATO, 2006).

#### Teste de Schiller:

As formas subclínicas, predominantes no epitélio cervical, quando submetidas ao teste de Schiller, coram-se parcialmente, assumindo aspecto variegado em diferentes gamas de coloração, sendo tanto mais claras, ou iodo negativa, quanto mais queratinizada seja a lesão ou quanto maior o índice de proliferação celular (PRADO et.al., 2007). Inspeção com ácido acético a 5% A avaliação do colo uterino com esta solução mostrou-se eficaz para ajudar na identificação de lesões precursoras do câncer cervical, aumentando a sensibilidade da citologia cérvicovaginal. Pode, ainda, ser de grande auxílio na triagem dos casos para a colposcopia e biópsia, mesmo em locais em que não haja condições adequadas para a realização da citologia.

#### Colposcopia:

A indicação da colposcopia na mulher está vinculada à suspeita de lesão cervical no momento da avaliação clínica ou se houver alteração citológica positiva para neoplasia intraepitelial ou câncer ou atipias celulares de significado indeterminado. No homem, a indicação é controversa. Os estudos têm demonstrado alto índice de resultados falsos positivos. Observam-se imagens numulares, de tamanhos e formas diversas, planas, acetorreagentes e,

às vezes, mosaicos e pontilhados, localizam-se junto à junção escamo-colunar, dentro da zona de transformação, ou afastadas do orifício uterino. Quando totalmente planas, é difícil ao colposcópico, distinguir aspectos de infecções dos aspectos da neoplasia intra-epitelial. A presença de padrão vascular evidente e/ou grosseiro faz suspeitar de associação com neoplasia intraepitelial. A colpíte papilar é a imagem mais comum na vagina. É representada por saliências que acometem extensões variáveis das paredes vaginais (PRADO et. al.,2007). Durante o exame, amostras das regiões suspeitas podem ser coletadas e biopsiadas. É um exame de extremo valor para a detecção das lesões causadas pelos HPV, entretanto, outras situações como, por exemplo, inflamações intensas, mosaicismo, também expressam um epitélio branco, podendo ocasionar um resultado controverso.

De acordo com Cavalcanti & Carestiatto (2006) O colposcópico tem uma lente que amplia de 4 a 40 vezes o epitélio, no qual se aplica uma solução de ácido acético entre 3% a 5%, e onde houver anormalidades histológicas o epitélio torna-se esbranquiçado (acetobranco) devido à precipitação de proteínas. A vascularização também pode ser observada com o auxílio de uma luz com filtro verde.

Colpocitologia através da técnica de Papanicolaou:

O método utiliza esfregaços celulares que são fixados em lâmina e posteriormente corados. A observação de alterações celulares típicas como presença de coilócitos, disqueratose, anomalias celulares, etc., compatíveis com a infecção pelo HPV é definida em graus variados. Estas classificações dos resultados do Papanicolaou sofreram algumas modificações desde a introdução do método.

Atualmente, a classificação seguida é a do sistema Bethesda, separando em quatro categorias as anormalidades das células escamosas: Bethesda III – 1ª categoria: ASC (*atypical squamous cells*) subdividida em ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*) e ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*); 2ª categoria: LSIL

(*low grade squamous intraepithelial lesions*), 3ª categoria: HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesions*) e a 4ª categoria: SCC (*squamous cell carcinoma*) (CAVALCANTI & CARASTIATO, 2006).

O diagnóstico citológico de infecção pelo HPV é também sugerido pela presença de outros critérios citopatológicos, tais como: disqueratose, discariose, coilocitos mínima, binucleação ou multinucleação. Essas alterações inespecíficas podem ser responsabilizadas, muitas vezes por resultados citológicos falso-positivos (PRADO et al., (2007).

Segundo Cavalcanti & Carestiato (2006) a coloração feita pelo método de Papanicolaou foi a primeira forma de detecção de alterações compatíveis com a infecção pelo HPV, em meados de 1949, antes mesmo da causa do câncer cervical ser conhecida. Atualmente, ainda é utilizado nos programas de triagem para rastreamento das lesões provocadas pelo HPV em razão de sua enorme abrangência, baixo custo e facilidade de execução. Porém, um aspecto negativo a ser ressaltado é o elevado de resultados falso-negativos variando em torno de 15% a 50% e percentuais de resultados falso-positivos de 10% em média, que correspondem a uma sensibilidade de 50% a 90% e especificidade de 70% a 90%.

#### Histopatológico:

Do ponto de vista histopatológico, a infecção é representada por hiperplasia epitelial caracterizada por papilomatose, com eixo conjuntivo vascular e acontece em graus variáveis. Paraqueratose e hiperqueratose são achados comuns. Quando há envolvimento glandular e acantose predominante, o padrão apresentado é endofítico. A hiperplasia de camadas basal e para basal é pouco acentuada; a polaridade e a organização celular, na maior parte das vezes, estão conservadas nas camadas basais, ao contrário do que ocorre nas superficiais e intermediárias. Figuras de mitose podem existir, mas confinadas a pequenas porções de epitélio. A coilocitose é corriqueira (PRADO et. al, 2007).

Cavalcanti & Carestiato (2006) defendem que neste exame, o material é preparado para a observação dos tecidos no microscópio onde é feita uma análise da distribuição e arranjo das células na pele, porém tal método não identifica o HPV, uma vez que somente observa as alterações patológicas características da infecção por estes vírus, como hiperplasia (acantose), coilocitose (vacuolização do citoplasma), disceratose, paraceratose, atipias nucleares etc. O resultado baseia-se na graduação das lesões cervicais, que são classificadas conforme o sistema Bethesda III.

Testes de biologia molecular:

Métodos adequados para detecção de DNA de HPV são essenciais para a interpretação dos achados epidemiológicos com respeito ao papel da infecção pelo HPV na etiologia do câncer anogenital e na prevenção do câncer de colo uterino.

Conforme Cavalcanti & Carestiato (2006) a completa caracterização do HPV foi dificultada em razão da estreita relação da infecção viral com a diferenciação celular do tecido epitelial, impossibilitando o cultivo de HPV em culturas de células ou em qualquer outro sistema de cultivo, motivo pelo qual a simples observação clínica das lesões era, inicialmente, o único meio de pesquisa e diagnóstico. Entretanto, atualmente o progresso das técnicas de Biologia Molecular tem proporcionado melhores condições de pesquisa ao possibilitar uma completa caracterização da partícula viral e de seus mecanismos de infecção e patogênese no organismo humano.

Múltiplos fatores, inerentes à biologia viral, dificultam sua correta avaliação. Considera-se que o diagnóstico só pode ser efetuado a partir da técnica de hibridização molecular, realizada em material a fresco ou previamente fixado em parafina. Basicamente, o tecido a ser estudado passa por processo de desnaturação de seu DNA. Em seguida, adicionam-se ao experimento sondas de genótipos de HPV previamente conhecidas e marcadas. Se houver no DNA tecidual sequências homólogas às de HPV-sondas, forma-se um

híbrido. Esse pode ser detectado por impressão fotográfica ou ao microscópio óptico comum (PRADO et. al., 2007).

#### Teste de hibridização molecular

É, sem dúvida, a técnica de biologia molecular mais sensível de detecção da infecção pelo Papilomavírus Humano. O uso desta tecnologia no reconhecimento da presença do HPV oncogênico pode reduzir consideravelmente o número de citologias falso-negativas.

#### Captura híbrida

A Captura Híbrida é uma nova geração de testes de DNA que foi desenvolvida especificamente para a rotina em laboratório clínico. É um teste não radioativo destinado à detecção de DNA de 18 tipos de HPV, divididos dentro de dois grupos de HPV. Um grupo com 13 tipos de HPV, que são os HPVs de alto risco associados ao câncer anogenital (HPV tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) e outro grupo com 5 tipos de HPV, que são os HPVs de baixo risco, associados ao Condiloma Acuminado (HPV tipos 6, 11, 42, 43, 44) (2,12). Estes dois grupos de HPV também são denominados de HPVs do grupo II e HPVs do grupo I, respectivamente. Ambos, os grupos de alto e baixo risco, podem ser detectados em esfregaços cervicais normais ou com NIC (Neoplasia Intraepitelial Cervical) (ZAMPIROLO, 2006).

É uma reação de amplificação de sinal e associa métodos de hibridização molecular e antígenos monoclonais. É o exame mais moderno para fazer diagnóstico do HPV. Apesar de existirem diferentes técnicas de biologia molecular, este é o único teste aprovado pela ANVISA e FDA para o diagnóstico laboratorial da infecção por HPV na clínica do dia-a-dia.

Detecta com alta sensibilidade e especificidade o DNA/HPV em amostra de escovado ou biópsia do trato genital inferior, grupo (de baixo ou alto riscos) e a carga viral. É evidente para alguns que a detecção do HPV não pode ser utilizada como ferramenta de diagnóstico isoladamente, mas pode melhorar muito a avaliação de NIC na prática clínica.

### Reação em cadeia de polimerase (PCR)

Teste de alta sensibilidade, consiste em amplificação do alvo, ou seja, do DNA viral, e posterior hibridização. Tem sido utilizado principalmente em pesquisas, especialmente como um padrão ouro para comprovar ou não a existência do DNA do HPV. Por esta técnica, consegue-se boa correlação na comparação entre os resultados obtidos na análise do material colhido do colo e o colhido de vagina para a detecção do DNA do HPV, assim como na identificação dos diferentes genótipos. A sensibilidade e a capacidade de identificar a prevalência viral dos métodos de captura híbrida e de PCR são semelhantes (SYRJÄNEN, SYRJÄNEN, 2000).

### Hibridização in situ

Método de hibridização que demonstra o DNA viral na célula, tendo-se a oportunidade de avaliação do tecido ou esfregaço celular ao mesmo tempo em que se avalia a presença ou não do vírus. É menos sensível que os dois anteriores. Quando se aumenta muito esta sensibilidade, principalmente na análise de lesões de baixo grau, pode haver reação cruzada, diminuindo a acurácia do método, devido à grande reação cruzada entre as sondas (tipos 6/11, 16, 18, 31 e 33) e outros tipos não relacionados nas sondas (39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58 e 66). A análise do tipo viral por PCR deve ser realizada para confirmação.

Estudos realizados com esta técnica sugerem que a genotipagem do HPV presente no trato genital poderia ser um importante indicador prognóstico para o carcinoma de colo uterino (SYRJÄNEN, SYRJÄNEN, 2000).

## 5.6 PROFILAXIA

Derchain & Sarian (2007) ressaltam que ainda há lacunas variadas no conhecimento sobre as vacinas, que vão além das dúvidas decorrentes das implicações clínicas e

epidemiológicas. Não se sabe ao certo o tempo de proteção da vacina, já que os estudos atuais encontram-se limitados a cinco anos. Os autores questionam ainda qual seria a real proteção cruzada contra outros tipos de HPV uma vez que a vacina só é eficaz contra apenas dois dos inúmeros tipos de HPV com alto potencial oncogênico.

Atualmente, o público alvo para vacinação são as mulheres de 9 a 26 anos, e as vacinas disponíveis são: a quadrivalente, destinadas a imunização contra os tipos HPV 16, 18, 11, 6 e bivalente, para os tipos HPV 16 e 18, os quais são responsáveis por 70% dos cânceres cervicais (BRASIL, 2006; FRANCO et al, 2006); ZIMMERMAN, 2006).

Segundo Derchain & Sarian (2009), a vacina ideal compreenderia atributos como:

- Ser segura, pois será administrada em indivíduos jovens, normais, dos quais a grande maioria, mesmo sem serem vacinados, não desenvolverá câncer HPV induzido;
- Ser passível de uso em lugares de recursos escassos, tendo preço acessível para produção e venda;
- Ser efetiva em dose única e não ser administrada somente por via injetável;
- Conferir proteção duradoura, pois não é prático nem desejável revacinar frequentemente;
- Conferir uma redução substancial na incidência do câncer cervical, utilizando, para isto, os tipos virais mais encontrados nos carcinomas.

Por outro lado, Schiller & Nardelli-Haeffliger (2006) ressaltaram que alguns pontos fracos das vacinas profiláticas devem ser destacados, como sua fabricação relativamente cara, dificuldade de distribuição, uma vez que dependem de injeção intra-muscular, bem como precisam de cadeia de distribuição abastecida com congeladores e geladeiras, pois as vacinas devem ser armazenadas em baixas temperaturas.

## 5.7 TRATAMENTO

O tratamento apropriado das lesões precursoras (lesões intraepiteliais escamosas de alto grau na citologia, neoplasias intraepiteliais cervicais 2 e 3 na histologia e adenocarcinoma in situ) é a meta prioritária para a redução de incidência e mortalidade pelo câncer do colo de útero (BRASIL, 2006).

O mesmo autor descreve que as diretrizes brasileiras recomendam, após confirmação colposcópica ou histológica o tratamento excisional das lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, por meio de exérese da zona de transformação (EZT) por eletrocirurgia.

De acordo com Costa (2008, on line) o tratamento das verrugas genitais tem se tornado uma prática cotidiana nos consultórios dos médicos ginecologistas. A terapêutica mais adequada vai depender do número e das dimensões das verrugas, bem como se a paciente encontra-se em estado gravídico ou não. Segundo o autor, o tratamento se dá através da aplicação local de substâncias cáusticas (ácido tricloroacético, podofilina), pomadas a base de imiquimod ou cidofovir, cauterização, crioterapia e laser.

O tratamento tem por objetivo reduzir ou eliminar as lesões causadas pela infecção. A forma de tratamento depende de fatores como a idade da paciente, o tipo, a extensão e a localização das lesões. O ácido tricloroacético de 50% a 90% aplicado uma vez por semana, por quatro semanas ou até o desaparecimento da lesão. Indicado nos casos de verrugas externas nos homens e mulheres, especialmente quando não há queratinização da lesão e para lesões de mucosa vaginal ou cervical. O sucesso terapêutico atinge índices de até 80% e as taxas de recorrência variam entre 30% e 60% com o uso tópico de ácido bi ou tricloroacético (FEBRASGO, 2002).

Com a introdução do interferon alfa para o tratamento de verrugas genitais, aumentaram as esperanças de que, ao mesmo tempo em que se eliminaria a lesão, ocorreria o

mesmo com o vírus em função da melhora imunológica ou por um mecanismo antiviral específico. O tratamento é feito na forma de múltiplas injeções e os resultados em termos de desaparecimento das verrugas variam entre 36% e 62%, sem haver destruição da pele subjacente. Mesmo assim, o índice de recidiva clínica é significativo. Além disso, o tratamento é caro, causa efeitos adversos sistêmicos e necessita de múltiplas consultas médicas.

## **6 METODOLOGIA**

### **6.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de estudo transversal envolvendo mulheres matriculadas no Programa de Controle do Câncer do Colo Uterino do Centro de Especialidades Médicas de Imperatriz-Maranhão submetidas ao exame de Papanicolaou no período de maio a junho de 2012.

### **6.2 LOCAL E POPULAÇÃO-ALVO**

O Centro de Especialidades Médicas de Imperatriz está situado no bairro Três Poderes no Município de Imperatriz – MA. Este serviço presta assistência à mulher desde a menarca até a fase climatérica, servindo de referência e tratamento em ginecologia na Região Tocantina, de modo a abranger os Estados do Pará, Tocantins, bem como as cidades mais próximas. Atende uma demanda espontânea e referenciada de municípios vizinhos.

O serviço tem intensificado as campanhas educativas e preventivas com a finalidade de que as mulheres fiquem mais atentas em relação à sua saúde, oferece atendimento multiprofissional com serviço médico enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, mastologista, nutricionista. Realizam atividades de coleta da citologia, colposcopia, biópsia, conização, bem como outras voltadas ao planejamento familiar, sendo estendida aos bairros mais distantes e também a zona rural com distribuição de preservativos, e atividades educativas sobre temas relacionados enfatizando a promoção da saúde e prevenção do câncer cérvico-uterinos e de mamas.

### 6.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Participaram deste estudo todas as mulheres que realizarem o exame citopatológico no período de maio a junho de 2012, de acordo com os seguintes critérios de inclusão e de exclusão.

#### 6.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas mulheres na faixa etária de 12 a 50 anos, residentes em Imperatriz, que procuraram o serviço espontaneamente. Foram excluídas gestantes, histerectomizadas, mulheres com deficiências cognitivas e /ou acamadas.

#### 6.3.2 Etapas do estudo

##### Anamnese ginecológica

Com aplicação da ficha de PCCU e ficha clínica ginecológica com algumas adaptações obtiveram-se as informações necessárias para o estudo (Anexo I). Dentre as variáveis do estudo foram incluídas: condições sócio-econômicas (idade, estado civil, ocupação, renda mensal), idade que iniciou a primeira relação sexual, número de filhos, vida sexual ativa, realização do exame preventivo, número de parceiros, história de câncer na família, conhecimento a respeito do HPV.

### Coleta de material cervico-vaginal

Todas as participantes foram submetidas ao exame pélvico, por profissional especializado, que incluiu coleta de material da cérvix uterina para a colpocitologia oncótica convencional (Teste de Papanicolau) e para o teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) com vista à confirmação de HPV. O esfregaço colpocitológico convencional foi constituído de duas amostras, raspado ectocervical e endocervical colhidos com espátula de Ayre e escova endocervical, estendido em lâmina de vidro, fixado com polietilenoglicol e corado pela técnica de coloração de Papanicolau. As amostras foram examinadas no Laboratório de Análises Clínicas e Citopatologia da Farmácia Escola, Unidade da Faculdade de Imperatriz (FACIMP) e os resultados foram classificados conforme o Sistema Bethesda, 2001.

### PCR para detecção de DNA HPV

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*<sup>®</sup>) da mucosa cervical. Após deposição do material na lâmina de vidro a escova cervical foi depositada em tubo para centrifuga 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).

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). Para cada tipo de HPV existe um par de *primers*. 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 serão posteriormente 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 20 $\mu$ L 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 dos oligonucleotídeos *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 foram executados. Cada ciclo consistiu 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% corado com brometo de etídeo (1 ng/ml) em TBE. As amostras positivas apresentaram uma banda de 440 pb.

#### 6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com os resultados obtidos foi criado um banco de dados em planilha de *software* Microsoft Office Excel 2007, com todas as variáveis dependentes (colpocitologia e PCR) e independentes (idade, raça ou cor, grau de escolaridade, estado conjugal, ocupação, renda mensal, uso de tabagismo e contraceptivo oral, tempo de uso, número de filhos, idade de início da atividade sexual, número de parceiros sexuais, uso de preservativo nas relações sexuais, frequência de realização do exame de preventivo do câncer cérvico-uterino, o

conhecimento adquirido sobre o HPV e a influência de crenças, mitos e tabus acerca do HPV na corporeidade desta mulher).

Para análise estatística dos resultados foi utilizado o *software* BioEstat (versão 5.0) de Ayres (2007), que através do método de regressão logística binária, avaliou a associação entre as variáveis dependentes (ocorrência de infecção por HPV) e as variáveis independentes (fatores de risco), por meio da aplicação de testes estatísticos e de seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) e significância estatística definida de 95% ( $p < 0,05$ ).

## 6.5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

### Avaliação pelo CEP

O projeto foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará/UFPA através do Parecer 036/11 – 02/08/2011(anexo I). Todos os sujeitos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em conformidade com a Resolução 196/96, que trata da pesquisa envolvendo seres humanos.

### Avaliação risco/benefício

Os riscos físicos e psicológicos decorrentes da coleta do material serviço-vaginal serão minimizados ou evitados com os cuidados e a experiência profissional da responsável pela coleta e o emprego de material descartável. Para os riscos psicológicos, a pesquisadora responsável se compromete com a garantia confidencialidade da identificação das pesquisadas e pelo sigilo das informações fornecidas para a pesquisa.

Os benefícios decorrentes deste estudo consistem na obtenção de informações que serão importantes para o Programa de Controle do Câncer do Colo Uterino de Imperatriz do Maranhão.

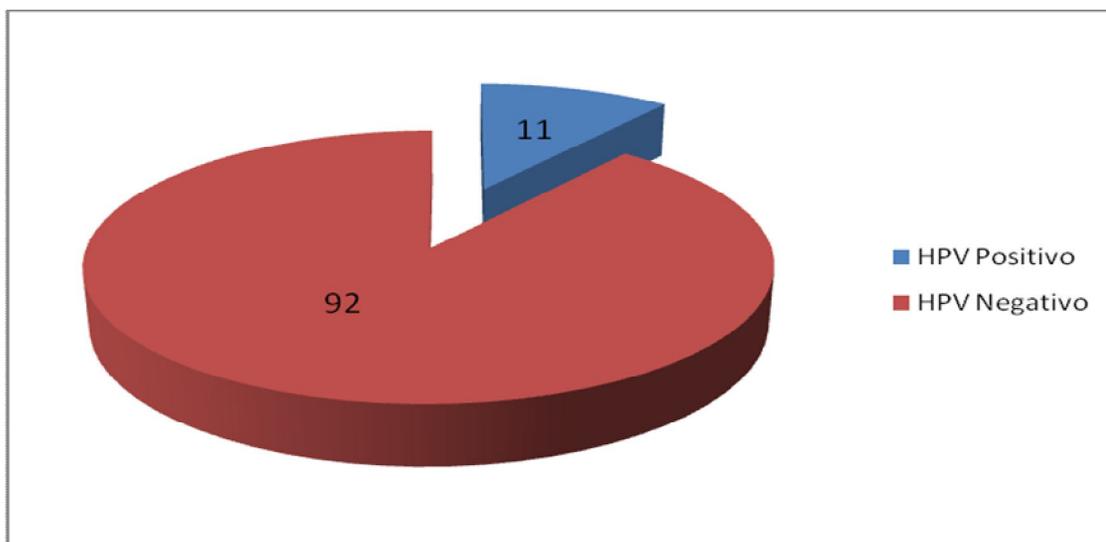
## 7 RESULTADOS

Participaram do estudo 103 mulheres, cujas características sócio-demográficas foram as seguintes: 53 (50,4%) possuíam escolaridade correspondente a oito ou mais anos de estudos (ensino médio e superior), 50 (48,5%) eram domésticas e 50 (48,5%) tinham outra atividade ocupacional como empregado ou exerciam atividade autônoma, 90 (87,3%) ganhava entre um a três salários mínimos, 42 (40,7%) encontravam-se na faixa etária de 42-50 anos, 60 (58,2%) eram pardas e 51 (49,5%) casadas. O perfil sócio-demográfico e a correspondente distribuição da infecção pelo HPV são apresentados na tabela 1.

<b>VARIÁVEIS</b>	Positivo	%	n	%
<b>ESCOLARIDADE</b>				
não alfabetizada	0	0	7	6,8
ensino fundamental	7	16,28	43	41,7
Ensino médio	3	6,98	43	41,7
ensino superior	1	10	10	9,7
<b>OCUPAÇÃO</b>				
estudante	2	66,6	3	2,9
doméstica	2	4	50	48,5
autônoma	4	21,05	23	22,3
outras	3	12,5	27	26,2
<b>RENDA FAMILIAR</b>				
< 1 salário mínimo	0	0	7	6,8
1 a 3 salário mínimo	9	10,0	90	87,3
> 3 salário mínimo	2	33,33	6	5,8
<b>IDADE (ANOS)</b>				
12 a 22	2	25,0	8	7,7
22 a 32	3	10,71	28	27,1
32 a 42	3	12,0	25	24,2
42 a 50	3	7,14	42	40,7
<b>COR</b>				
branca	1	5,55	19	18,4
parda	7	11,66	60	58,2
negra	3	12,5	24	23,3
<b>ESTADO CÍVIL</b>				
solteira	5	17,24	29	28,1
casada	4	7,84	51	49,5
outras	2	8,7	23	21,9

Tabela 1 – Perfil sócio-demográfico e Infecção por HPV em mulheres atendidas em Serviço Público de Imperatriz- MA.

A prevalência da infecção por HPV baseada na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) foi 10,68% neste estudo, conforme indicado na Figura 1.



**Figura 1:** Prevalência de HPV em mulheres submetidas ao citopatológico no Centro de Especialidades médicas de Imperatriz-MA

Fonte: Pesquisa de Campo (2012)

A tabela 2 mostra a associação entre fatores de risco e infecção por HPV nas mulheres atendidas no CEMI, no período de maio a junho 2012.

Não houve diferença significativa entre as variáveis estudadas como fatores de risco e a infecção por HPV ( $p > 0,05$ ). A frequência da infecção foi relativamente maior em mulheres que não usavam ACO (12,6%), que tinham entre 0 a 3 filhos, naquelas cuja idade da primeira relação sexual ocorreu antes de 15 anos de idade, com história de múltiplos parceiros (20%), que usava preservativo (23,5%), cuja realização do exame preventivo foi superior a um ano (13,6%), fumavam (22, 2%) e tinham história de DST (25%).

<b>FATOR DE RISCO</b>	<b>HPV+</b>	<b>HPV-</b>	<b>%</b>	<b>OR(95%IC)</b>	<b>P</b>
<b>Anticoncepcional</b>					
Sim	1	23	4,17	0,3	0,4224
Não	10	69	12,66	(0,0364 a 2,4723)	
<b>No. filhos</b>					
0 a 3	10	73	12,05	2,6	0,6
> 3	1	19	5	(0,313 a 21,613)	
<b>Primeira relação sexual</b>					
<15 anos	2	14	12,5	1,2381	0,8541
>15 anos	9	78	10,84	(0,2415 a 6,3470)	
<b>No. parceiros</b>					
Único	2	35	7,69	0,3556	0,3225
Múltiplos	9	56	20	(0,0726 a 1,7424)	
<b>Uso preservativo</b>					
Sim	4	13	23,53	0,4725	0,1477
Não	7	79	8,14	(0,8900 a 13,5482)	
<b>Papanicolaou</b>					
Anual	8	73	9,88	0,6941	0,9067
>1 ano	3	19	13,64	(0,1678 a 2,8706)	
<b>Fumo</b>					
Sim	2	7	22,22	2,6984	0,5427
Não	9	85	9,57	(0,4856 a 14,9960)	
<b>DST</b>					
Sim	4	12	25	3,8095	0,1147
Não	7	80	8,05	(0,9679 a 14,9943)	

**Tabela 2:** Associação dos fatores de risco para infecção por HPV. Imperatriz, 2012  
 Fonte: Pesquisa de Campo (2012)

## 8 DISCUSSÃO

### 8.1 PERFIL SÓCIO-DEMOGRÁFICO E INFECÇÃO POR HPV

A relação entre HPV e câncer de colo uterino está bem estabelecida. A infecção persistente por certos genótipos de HPV é considerada como causa de câncer de colo (CASTELLSAGUE, 2008). De acordo com Bezerra et al, (2005), além da infecção pelo Papilomavírus humano existem vários fatores sócio-econômicos-culturais que contribuem para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, fatores que podem estar também relacionados à própria infecção pelo HPV. Diferente de muitos estudos envolvendo mulheres atendidas no Serviço Público de Saúde, as mulheres que participaram deste estudo constituíram um grupo com idade mais adulta que jovem incluindo mulheres na perimenopausa, em grande parte com escolaridade acima de oito anos, a maioria casada.

Estudo realizado em mulheres de área urbana rastreadas para HPV demonstraram resultados diferentes em alguns aspectos em relação ao corrente estudo. Assim, a baixa escolaridade (correspondendo menos de oito anos de estudo) mostrou uma frequência menor em relação a outras categorias, enquanto já havia sido demonstrado por Noronha et al (2006) que o baixo nível de instrução foi mais frequentes na população estudada. Perfil sócio-demográfico semelhante também foi observado em mulheres com neoplasias intra-epiteliais cervicais (CIN) por Pedregosa et al, (2010). Isto pode ser explicado pela população do estudo que envolveu mulheres mais adultas, com idade variando de 30 a 45 anos de idade.

A influência dos fatores sociodemográficos na infecção por HPV tem sido avaliada em alguns estudos envolvendo mulheres submetidas a colpocitologia oncótica. A escolaridade é reconhecida como um dos principais fatores contributivos para o aumento da taxa de prevalência por HPV. Estudos realizados em grandes capitais, como São Paulo, foram

registradas altas taxas de prevalência em mulheres possuindo no máximo o ensino fundamental (PEDREGOSA et al, 2010; AMARAL et al,2009).

Neste estudo, a infecção ocorreu em 16,28% das mulheres com baixa escolaridade variando de não alfabetizadas ao ensino fundamental. Essa taxa foi similar a encontrada em Santa Catarina por Fedrizzi et al (2008) que observou 17% de mulheres infectadas com baixa escolaridade . Word et al, (2004) admite que um dos fatores de risco para a infecção pelo HPV é a baixa escolaridade. A falta de conhecimento sobre o auto cuidado, o acesso difícil a informação, os valores culturais são entraves para detecção e tratamento precoce de lesões compatíveis com HPV.

Com relação ao grupo étnico houve predominância de mulheres de origem afro-brasileiras, como esperado, constituindo mais de 80% da população estudada. Este índice foi mais alto em relação ao encontrado no estudo realizado em Natal-RN, onde 39,3% das mulheres infectadas eram brancas e 46,2% não brancas, mas não houve diferença significativa (FERNANDES et al, 2008).

No tocante à situação conjugal, 49,5% da população estudada eram casadas, entretanto foram as solteiras que mostraram maior índice de infecção (17,2%). As casadas contribuíram com a taxa de 7,8%. Estudos similares ao corrente mostraram também que as solteiras foram mais infectadas que as casadas (FERNANDES et al, 2008; RAMA et al, 2008). Fato esperado, considerando que a possibilidade de troca de parceiros, a promiscuidade, tanto da mulher quanto do homem, é mais provável ocorrer entre as mulheres solteiras aumentando o risco de infecção.

Apesar da literatura registrar artigos com resultados concordantes nesta linha, houve estudo mostrando o inverso, mulheres casadas com índice de prevalência significativamente maior que as do grupo solteiras. Entre outras justificativas o autor admite que as mulheres casadas, por terem uma vida sexual mais estável, com menos troca de parceiros, não se

preocupariam em utilizar métodos de barreira, e sim em usar anticoncepcional oral (ACO) com a finalidade de controle da natalidade (NONNENMACHER et al, 2002).

A prevalência da infecção foi maior entre as mulheres com renda maior a três salários mínimos (33,3%). Certamente, é uma taxa não esperada na população de mulheres deste estudo, considerando que o grupo de menor renda teria mais dificuldade em acesso ao serviço de saúde pública, que neste município atende uma demanda diversificada e imigrante que vem para Imperatriz em busca de oportunidade de emprego.

E, com o impacto da baixa escolaridade observada haveria dificuldades ao acesso e oportunidades para melhores condições de trabalho e renda. Em estudo de caso-controle para avaliar a persistência de lesão cervical, PEDREGOSA et al (2010) encontrou uma prevalência de 59,9% de mulheres que viviam com um a dois salários mínimos.

## 8.2 PREVALÊNCIA GERAL DA INFECÇÃO POR HPV NA POPULAÇÃO ESTUDADA

A infecção pelo *Papilomavirus humano* (HPV) é a maior causa de câncer cervical e de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) no mundo considerado ainda como uma das principais doenças sexualmente transmissíveis no mundo afetando principalmente mulheres de países em desenvolvimento (MUÑOZ, 2000).

As limitações no diagnóstico da infecção por HPV através da colpocitologia de Papanicolaou reforçam a necessidade da utilização de testes complementares para confirmação diagnóstica. Métodos de biologia molecular tais como PCR tem provado sua utilidade na detecção da infecção pelo HPV, contribuindo assim, para o diagnóstico precoce em mulheres sob risco para câncer cervical (MOLIJN, 2005).

A prevalência da infecção por HPV diagnosticada através da biologia molecular (DNA-HPV) neste estudo foi 10,68%. Este índice foi um dos mais baixos dentre aqueles

registrados em estudos realizados em alguns centros brasileiros, onde o acesso aos serviços de saúde parece ser mais facilitado (ROTELI-MARTINS, 2007; FEDRIZZI et al, 2008).

Vários estudos de prevalência dessa infecção realizados na população geral de mulheres atendidas em serviços de Saúde Pública, no Brasil mostraram índices que variaram de 0,5% (RODRIGUES et al, (2005) a 27,0% (NONNENMACHER et al, 2002). Em 2007, estudo envolvendo 3.463 mulheres de três importantes cidades brasileiras em termos populacionais (São Paulo, Rio Grande do Sul e Campinas) a prevalência por HPV foi 17,6% (ROTELI-MARTINS, 2007).

Noronha et al (2006) avaliando 491 mulheres encontrou uma prevalência de 12,6%. Estudo mais recente mostrou uma prevalência de 21% de infecção por HPV diagnosticado através da técnica DNA-HPV em mulheres atendidas na rede pública, em Santa Catarina (FEDRIZZI et al, 2008). Rama et al (2008) rastreando 2.300 mulheres de 15 a 65 anos de idade encontrou prevalência de total de 17,8% para HPV de alto risco.

Estudo envolvendo 100 mulheres selecionadas aleatoriamente de centros de saúde da rede pública de saúde e consultório privado foi encontrado uma prevalência geral de 21%, sendo 71% desses casos relacionados ao HPV de alto risco, em mulheres de idade variando de 15 a 54 anos (FEDRIZZI et al, 2008).

Quando a estimativa de prevalência é baseada em amostras oriundas de laboratórios especializados e não de demanda aleatória do SUS os índices são bem mais elevados, 53,8% foram registrados quando a estimativa foi baseada em Zampirolo et al (2006) .

Em relação ainda às faixas etárias, a literatura mundial registrou na década passada uma prevalência de 25% da infecção em mulheres entre 15 e 25 anos (SYRJÄNEN K, SYRJÄNEN S, 2000). Estudos no Brasil mostram também prevalência elevada nesse grupo etário. Neste estudo foi evidenciado que o grupo com maior prevalência (25%) foi o das mulheres mais jovens, 12 a 22 anos de idade, com redução progressiva desse percentual à

medida que aumenta a faixa etária. Outros estudos corroboram os resultados deste, ratificando que as mulheres mais jovens estão incluídas nas maiores taxas de prevalência desta infecção, constituindo um grupo de risco para o câncer de colo uterino (RAMA et al,2008; SANTOS et al, 2004). Por outro lado, Fernandes et al (2008) observou prevalência crescente até 30 anos de idade com progressiva redução desses índices seguido por outro aumento nas mulheres com idade de 51-60 anos, embora sem haver diferença significativa.

É admitido que na maior parte dos casos a infecção pelo HPV é transitória na faixa de 20-30 anos de idade, que a prevalência diminui marcadamente, após 35 anos de idade, bem como que acima de 35 anos de idade, infecções devem indicar persistência viral, provavelmente causada por HPV oncogênicos e então representar um risco maior de câncer para a mulher afetada (CLAVEL, et al., 2001).

### 8.3 ASSOCIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO POR HPV EM IMPERATRIZ

Outros fatores estão relacionados ao risco de infecção pelo HPV. Na década passada, além da idade cronológica da mulher, a idade por ocasião do primeiro intercurso sexual e número de parceiros nos últimos anos, eram considerados os fatores mais importantes associados ao risco da infecção pelo HPV em países desenvolvidos, independentemente, da área de baixo ou alto risco para câncer cervical (SVARE, et al.1998).

Neste estudo, nenhum dos fatores considerados de risco estudados mostrou-se associado significativamente à infecção pelo HPV. Entretanto, não usar anticoncepcional oral, ter até três filhos, idade da primeira relação sexual menor que 15 anos, realização do exame preventivo com intervalo longo, fumo e história de DST mostraram prevalência relativamente elevada.

A prevalência da infecção por HPV foi relativamente mais prevalente no grupo de mulheres que não usaram anticoncepcional oral em relação as que usavam, embora nenhuma diferença significativa foi encontrada. Contraceptivos orais utilizados por tempo prolongado aparecem como fator de risco para câncer de cérvix uterina, embora nem sempre os estudos demonstrem associação significativa.

A infecção por HPV esteve presente em 12,6% em mulheres que não usavam anticoncepcionais orais contra 4,1% que usavam. Um fato importante para justificar a ausência de associação é o tamanho amostral reduzido e o fato de não haver sido analisado o tempo de uso de pílula anticoncepcional pelas adeptas desse meio de contracepção. Hormônios esteróides na forma de contraceptivos comumente administrados durante a fase reprodutiva 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).

Neste estudo, a infecção foi ligeiramente mais prevalente (12%) em mulheres que iniciaram a vida sexual antes dos 15 anos de idade, apesar de não haver associação estatística entre as duas variáveis. Vários estudos observaram associação entre a idade precoce de início da atividade sexual e o fator de risco para infecção por HPV, mesmo quando ajustada para diferentes cofatores, como apresentado nos resultados de ROTELI-MARINS et al,(2007).

Estes achados podem ser justificados pela mudança de comportamento sexual observado nos últimos anos, com a forte influência dos meios de comunicação na educação sexual de crianças e adolescentes. Isto ratifica a necessidade de fortalecimento das campanhas de vacinação profilática contra HPV e implementação das ações educativas nas escolas e pelos meios de comunicação voltados para esse grupo susceptível. Atualmente, as vacinas contra HPV são propostas para mulheres jovens que ainda não iniciaram sua atividade sexual (ROTELI-MARINS et al, 2007).

Estudo caso-controle, no México, realizado por Castañeda et al.(2007) estimou que o risco de desenvolvimento de câncer cervical seria duas vezes menor nas mulheres com iniciação sexual após os 19 anos, se comparadas com aquelas cujo início se deu antes dos 15 anos.

Quanto ao tabagismo, a infecção pelo HPV mostrou uma prevalência de 22,2% no grupo de mulheres fumantes, a qual foi maior que o de não fumantes, entretanto, não houve associação como fator de risco. Além do número reduzido de mulheres fumantes que constituíram a amostra, não foi considerado o tempo de tabagismo. Para alguns estudiosos, o tabagismo é o mais importante fator de risco depois da infecção por HPV para o desenvolvimento do câncer de colo do útero, levando em conta o tempo de tabagismo e o número de cigarros consumidos por dia, dados que não foram registrados nesta análise (KJELLBERG et al, 2000).

Há décadas, a literatura pertinente tem registrado a multiplicidade de parceiros sexuais como um importante fator de risco para a infecção pelo HPV e consequentemente aumento do risco para o câncer de colo uterino. Neste estudo a prevalência dessa infecção em mulheres com mais de dois parceiros foi 20% contra 7,6% de mulheres com apenas um parceiro ao longo da vida. Não houve associação de risco entre essas duas variáveis. Entretanto, há estimativa de risco de 1,83 entre mulheres que referiram contato sexual com oito ou mais homens, em comparação com as que admitiram haver se relacionado com sete ou menos parceiros (NORONHA et al, 2006).

Estudo para avaliar a relação entre o comportamento sexual masculino, HPV e câncer de colo deu suporte ao papel do homem como vetor de diferentes tipos de HPV relacionados com câncer cervical. Número de parceiros sexuais ao longo da vida, número de prostitutas femininas como parceiras sexuais e detecção de HPV DNA no pênis de maridos são todos marcadores de exposição ao HPV durante o casamento. Portanto, homens que relatam

múltiplos parceiros sexuais ou que são portadores de HPV DNA podem ser vetores de tipos de HPV de alto risco e podem expor suas esposas ou companheira a alto risco de desenvolver câncer cervical. Prostitutas são importantes reservatórios de HPV de alto risco (BOSCHET et. al, 1996).

Apesar deste estudo não demonstrar associação significativa entre o início da atividade sexual precoce e a aquisição de infecção por HPV, em mulheres que frequentam o SUS de Imperatriz do Maranhão, a literatura tem ratificado a importância dos fatores comportamentais, como o início da atividade sexual das mulheres no esclarecimento da história natural da infecção por HPV e auxiliar nas estratégias de tratamento e prevenção de lesões precursoras do câncer de colo uterino (SIGNORELLI, COLZANI, 2007).

A prevalência da infecção por HPV no corrente estudo foi relativamente baixa (10,68%) no grupo de mulheres que relataram passado de DST. Apesar de não se ter demonstrado associação entre as duas variáveis é admitido o risco de adquirir HPV quando a mulher já esteve exposta a outras doenças sexualmente transmissíveis. Estudo de corte transversal para descrever a prevalência e o perfil comportamental para infecções genitais em mulheres atendidas em uma Unidade Básica de Saúde em Vitória, Espírito Santo revelou que 5% das mulheres entrevistadas tinham passado de DST (BARCELOS et al, 2008). A diferença é explicada pela população selecionada naquele estudo e não foi com objetivo de detectar a prevalência de HPV exclusivamente.

## 9 CONCLUSÃO

A prevalência da infecção por HPV em mulheres atendidas no Serviço de Atenção a Saúde da Mulher, em Imperatriz do Maranhão foi relativamente baixa (10,68%) em relação a outras cidades brasileiras. Apesar de nenhuma variável demonstrar associação com o risco da infecção, a iniciação sexual precoce, multiplicidade de parceiros, história de DST mostraram prevalência elevada.

Este estudo deverá ser estendido por mais tempo, em virtude da necessidade de esclarecimentos em outros momentos considerando o grande fluxo migratório que o município vem sofrendo e da necessidade em conhecer melhor os fatores de riscos, cuja associação não foi demonstrada neste estudo.

## REFERÊNCIAS

AMARAL, J. C; CAMARA, M. E. B. S; MORAIS, P. G. M; BARROS, L. D. F; LINS NETO, M. A. F. Associação de Lesões Anoretais em Portadoras de Infecção Genital por HPV e Neoplasia Cérvico-Uterina. **Rev. Bras. Coloproctologia**, v. 29, n. 2, p. 203-208, 2009.

AYRES, M.; AYRES JR, M.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.S. **BioEstat 5.0** – aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém: Mamirauá, 2007.

BARCELOS, MRB; VARGAS, PRM; BARONI, C; MIRANDA, AE. Infecções genitais em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde: prevalência e fatores de risco. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 30, n. 7, p. 349-54, 2008.

BEZERRA, S. J. S; GONÇALVES, P. C.; FRANCO, E. S.; PINHEIRO, A. K. B. DST. **J bras Doenças Sex Transm**, v. 17, n. 20, p. 143-48, 2005.

BOSCHET, F.X.C; XAVIER, M. N; SANJOSE, S; GHAFARI, A. M; GONZDLEZ, L.C; GILI, M; IZARZUGAZA, I; VILADIU, P; NAVARRO, C; VERGARA, A; ASCUNCE, N; GUERRERO, E; SHAH, K. V. Male Sexual Behavior and Human Papillomavirus DNA: Key Risk Factors for Cervical Cancer in Spain. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 88, n. 15, August 7, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Bolso das Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Manual de Bolso das Doenças Sexualmente Transmissíveis/Ministério da Saúde**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

CASTELLSAGUE X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. **Gynecol oncol**, v.110, n.3, supl.2, p. S4-S7, 2008, in International Symposium on Cervical Cancer.

CAVALCANTI, S. M. B, CARESTIATO, F. N. Infecções Causadas pelo Papiloma vírus Humano: Atualização sobre Aspectos Viroológicos, Epidemiológicos, Diagnóstico e Tratamento. **J Bras Doenças Sex Transm**, v. 18 ,n.1, p.73-79, 2006.

CHOW LT, BROKER TR. 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.

CLAVEL,C.; MASURE, M.; BORI, J.P.; PUTAUD, I.; MANGEONJEAN, C et al. Human papillomavirus test in primary screening for the detection of cervical lesions: a study of 7.932 women. **British Journal of Cancer**, v. 84, p. 1616-1623, 2001.

COSTA, Carlos Antonio da. **O que é HPV?** . Ano II, n. 2, nov, 2008. Disponível em: [http://www.drcarlos.med.br/artigo\\_013.html](http://www.drcarlos.med.br/artigo_013.html). Acesso em: 05 de Ago. de 2012.

DERCHIAN, S. F. M.; SARIAN, L. O. Z. Vacinas profiláticas para o HPV. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 29, n. 6, p. 281-4, 2007.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASCO). Projeto de Diretrizes. Papilomavírus Humano (HPV): **Diagnóstico e Tratamento**, 2002 Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/arquivos/diretrizes/079.pdf> Acesso em 05 de Ago 2012.

FEHRMANN, F; LAIMINS, L. A. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. **Oncogene**; v. 22, p.5201- 5207, 2003.

FERNANDES, T. A. A. M.; MEISSNER, R. V.; BEZERRA, L. F.; AZEVEDO, P. R. M.; FERNANDES, J.V. Human papillomavirus infection in women attended at a cervical cancer screening service in natal, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 39, p. 573-578, 2008.

FRANCO, E.L; CUZICK, J; HILDESHEIM, A. de SANJOSE. Chapter 20: issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. **Vaccine**, v. 24, Suppl 3, p. S171-7, 2006.

FEDRIZZI, N. Edison et al. **Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres de Florianópolis, Santa Catarina**, v. 20, n. 2, p.73-79, 2008.

FRISCH M, BIGGAR RJ, GOEDERT JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. **J Natl Cancer Inst**, v. 92, p. 1500-10, 2000.

GOODMAN, L. CECIL: **Tratado de Medicina Interna**. 20 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

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.

**INCA – Instituto Nacional do Câncer. Programa Viva Mulher.** Rio de Janeiro, 2010. Disponível em : <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=140](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=140). Acesso em 10 Mar 2011.

INCA. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde.** 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2006. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Titulos/Nomenclatura\\_colo\\_do\\_uterio.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Titulos/Nomenclatura_colo_do_uterio.pdf). Acesso em: 10 ago. 2012.

KJELLBERG, L.; HALLMANS, G.; AHREN, A.M.; JOHANSSON, R.; BERGMAN, F.; WADELL, G.; ANGSTROM, T.; DILLNER, J. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. **Br J Câncer.**,v. 82,n. 7,p. 1332-8, 2000.

MELLO, Elionôra de J. C. Jansen de et al. Epidemiologia do Papilomavírus Humano (HPV) em Adolescentes – Revisão Bibliográfica. **NewsLab**, Ed. 101, 2010.

MOLIJN, A; KLETER, B.; QUINT, W.; VAN DOORN, L.J. Molecular diagnosis of Human papillomavirus infections. **Journal of Clinical Virology**, v. 325, p. S43-S51, 2005.

MUNÕZ, N. human Papillomavirus infection and cancer: the epidemiological evidence. **Journal of Clinical Virology** , v. 19, p.1-5, 2000.

NONNENMACHER, B. *et al.* Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. **Rev. Saúde Pública.** V.36, n.1, p. 95-100 (fev. 2002). Disponível em: 10.1590/S0100-72032001000600006. Acesso em 19 Jan 2011.

NORONHA, V.; CRUZ, E. M; PINHO, C.N; MELLO,W; NORONHA, R; SILVEIRA, I; MENDES, S; VILLA, L. Papilomavírus humano em mulheres submetidas à colposcopia oncológica. **J bras Doenças Sex Transm**, v. 18, n. 2, p.130-136, 2006.

PARELLADA, C. I; PEREYRA, E.A.G. Papilomavírus humanas. In: Veronesi, R: **Tratado de Infectologia.** 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

PEDREGOSA, J. F.; RODRIGUES, D. A.; MUNHOZ, N. G.; PANDOSSIO, T.; et.al.. Perfil sócio-econômico-cultural e fatores de risco em pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical persistente. **Arq Ciênc Saúde**, v. 17, n. 1, p.42-7, jan-mar, 2010.

PRADO, Felício Cintra do, colaboradores. **Atualização terapêutica**: manual prático de diagnóstico e tratamento. 21 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007.

RAMA, C. H., C. M.; ROTELI-MARTINS, S. F; DERCHAIN, A.; LONGATTO-FILHO, R. C.; GONTIJO, L. O.; SARIAN, K; SYRJANEN, J. M; ALDRIGHI. Prevalence of genital HPV infection among women screened for cervical cancer. **Rev Saúde Pública**, v. 42, n. 1:123-30, 2008.

ROBERTO NETTO, A; RIBALTA, J. C. L; FOCCHI, J; BARACAT, E. C. Alternativas para o Rastreamento do Câncer do Colo Uterino. **Rev Femina**, v. 30, n. 10, p. 693-8, 2002.

RODRIGUES DE; MARQUES RC. **Prevalência do Câncer Cérvico-Uterino em mulheres indígenas atendidas pela Casa de Saúde do Índio de Porto Velho (RO) Suruí e Cinta Larga, Rondônia, Brasil**. In: II Seminário Integrado de Pesquisa e Pós-Graduação e Extensão. XIV Seminário de Iniciação Científica-PIBIC/UNIR/CNPq. 01 a 05/08/2005. Porto Velho. RO.

ROTELI-MARTINS, C.M; LONGATTO FILHO, A; HAMMES, L.S; DERCHAIN, S. F. M; NAUD, P; MATOS, G. C; ETLINGER, D; SARIAN, L; GONTIJO, R. C. M. S; SAKAMOTO, M. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. **Rev Bras Ginecol Obstet.**; v. 29, n. 11, p.580-7, 2007.

SANTOS, A. L. F.; MAURICETTE; DERCHAIN, S.F.; MARTINS, M.R.; SARIAN, L.O.S.; MARTINEZ, E.Z.; SYRJÄNEN, K.J. Human papillomavirus viral load in predicting high-grade CIN in women with cervical smears showing only atypical squamous cells or low-grade squamous intraepithelial lesion. **Sao Paulo Med J**, v.121, n. 6, p.238-243, 2003.

SCHILLER JT, NARDELLI-HAEFLIGER D. Chapter 17: second generation HPV vaccines to prevent cervical cancer. **Vaccine**, v.24, Suppl 3, p. S147-53, 2006.

SIGNORELLI C, Colzani E. Age at first intercourse and HPV immunization. 21. **J Prev Med Hyg**. v. 48, n. 2,p. 37-8, 2007.

SYRJÄNEN K; SYRJÄNEN S. Papillomavirus Infections in Human Pathology. New York: J. Wiley & Sons; 2000. Chapter 4. **Diagnostic techniques in HPV detection**; p. 89-116, 2000.

SVARE, E. I.; KJAER, S .K.; WORM, A-M.; OSTERLIND, A. et al. Risk factors for HPV infection in women from sexually transmitted disease clinics: Comparison between two areas with different cervical cancer incidence. **Int. J. Cancer**: 75, 1-8, 1998.

TYRING, S. K. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. **J Am Acad Dermatol**, v. 43, p. 518-526, 2000.

ZIMMERMAN, R. K. Ethical analysis of HPV vaccine policy options. **Vaccine**, v. 24, n. 22, p. 4812-20, 2006.

ZAMPIROLO, J. A.; MERLIN, J. C.; MENEZES, M. E. Prevalência de HPV de baixo e alto risco pela técnica de biologia molecular (Captura Híbrida II®) em Santa Catarina. **RBAC**, v. 39, n. 4, p. 265-268, 2007.

## APÊNDICE

### APÊNDICE I: Ficha Clínico-Ginecológica

	Estado do Maranhão Prefeitura Municipal de Imperatriz Secretaria Municipal da Saúde-SUS	Programa de Assistência Integral á Saúde da Mulher e da Criança <b>FICHA CLÍNICO-GINECOLÓGICA</b>
---	---	---

#### ANAMNESE DE ENFERMAGEM GINECOLÓGICA

##### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_ Ocupação \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_ Renda Familiar \_\_\_\_\_  
 Mãe: \_\_\_\_\_  
 Pai: \_\_\_\_\_

MOTIVO DA CONSULTA \_\_\_\_\_

##### ANTECEDENTES PESSOAIS

Hipertensão  Diabetes  Neoplasias  Cefaléia  Alergias  Tabagismo  Etilismo  Uso de substancias psicoativas  Outros

##### ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

Menarca \_\_\_ Ciclo menstrual \_\_\_\_\_ D.U.M \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Caract. fluxo menstrual \_\_\_\_\_ Início de vida sexual \_\_\_\_\_ Nº de parceiros \_\_\_\_\_  
 Anos Frequência de Relação Sexual: \_\_\_\_\_ Disparenia:  Sim  Não DST:  Sim  Não Tratamento:  Sim  Não Dismenorréia:  Sim  
 Não Sinusorragia:  Sim  Não Leucorréia \_\_\_\_\_ Gesta \_\_\_ Para \_\_\_ Abortos espontâneos \_\_\_ Abortos provocados \_\_\_  
 Grav.Ectópica: \_\_\_\_\_ Cesáreas \_\_\_\_\_ RN Baixo Peso (2500gr): \_\_\_\_\_ Natimortos: \_\_\_\_\_ Filhos Vivos: \_\_\_\_\_ Outros dados Gineco-  
 Obstétricos: \_\_\_\_\_  
 Ultima Gestação: \_\_\_\_\_ Aborto: Espontâneo  Provocado  Parto normal  Parto Cesário   
 Outros: \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares: Diabetes  Hipertensão  Enfarte  Cancer de Mama

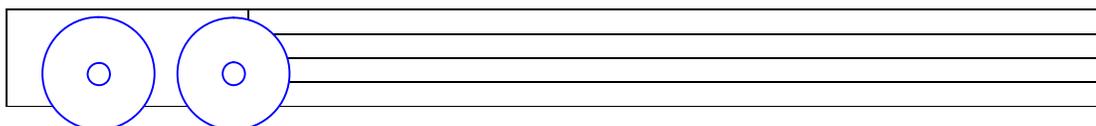
Métodos anticoncepcionais		
Tipo	Tempo de uso	Causa da interrupção

##### EXAME CLÍNICO

Estado geral \_\_\_\_\_  
 Nutrição \_\_\_\_\_  
 Perfusão \_\_\_\_\_  
 Hidratação \_\_\_\_\_  
 Higiene \_\_\_\_\_  
 Pele e mucosas \_\_\_\_\_  
 Lábios e cavidade oral \_\_\_\_\_  
 Palma das mãos \_\_\_\_\_  
 Planta dos pés \_\_\_\_\_  
 Distribuição dos pelos \_\_\_\_\_

##### EXAME CLÍNICO DE MAMA

Mamas \_\_\_\_\_



--	--

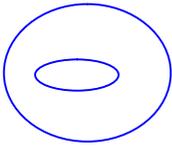
**EXAME GINECOLÓGICO:**

Vulva \_\_\_\_\_ Vagina \_\_\_\_\_ Colo \_\_\_\_\_ Útero: Volume \_\_\_\_\_ Posição \_\_\_\_\_ Mobilidade \_\_\_\_\_ Anexos \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

Abdome \_\_\_\_\_

Genitália \_\_\_\_\_

Conteúdo vaginal	
Aspecto do colo	
Sangramento fácil <input type="checkbox"/>	
Schiller: I+ <input type="checkbox"/> I claro <input type="checkbox"/> I- <input type="checkbox"/>	
Outros:	

Diagnóstico da 1ª Consulta \_\_\_\_\_ Exames Solicitados \_\_\_\_\_

Exame colpocitopatológico: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Tratamento: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Data/ Assinatura

**APÊNDICE II - DECLARAÇÃO DE LIBERAÇÃO PARA PESQUISA DE CAMPO**



**ESTADO DO MARANHÃO  
PREFEITURA MUNICIPAL DE IMPERATRIZ  
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE**

**DECLARAÇÃO**

Declaro em nome da Secretaria Municipal de Saúde de Imperatriz ter conhecimento do Anteprojeto de Pesquisa do trabalho intitulado "Aspectos epidemiológicos e clínicos citológicos da infecção pelo Papiloma vírus Humano no período de julho a dezembro de 2011", de autoria da aluna Josenólia Araújo Almeida, enfermeira, aluna do curso de Mestrado em Doenças Tropicais da Universidade Federal do Pará, dando-lhe consentimento para realizar o trabalho neste município, e coletar dados em nosso serviço (Prontuários) durante o período preestabelecido pelo cronograma.

Estamos também cientes e concordamos com a publicação dos resultados encontrados, devendo ser obrigatoriamente citados na publicação o Município de Imperatriz como um dos locais de realização da pesquisa.

**Imperatriz, 08 de Junho de 2011.**

**CONCEIÇÃO DE *Conceição* MARIA SOARES MADEIRA**

Secretária Municipal da Saúde

## ANEXOS

### ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Aqui estão as informações sobre a pesquisa identificada pelo título “**Aspectos Epidemiológicos e clínicos – patológicos da Infecção pelo HPV no município de Imperatriz**”, de responsabilidade da aluna Josenólia Araújo Almeida, enfermeira e aluna do Mestrado em Doenças Tropicais da Universidade Federal do Pará que pretende informar de forma mais clara possível, sobre todos os passos desta pesquisa.

#### **Para que será realizada esta pesquisa?**

Identificar os subtipos de vírus do HPV existentes no município como também o perfil epidemiológico das pacientes atendidas. Buscar um aperfeiçoamento no rastreamento do cancer de colo uterino.

#### **Porque é necessário fazer esta pesquisa?**

Tendo em vista que o HPV é o principal agente desencadeante do câncer cervico uterino e sabendo-se ainda que se detectado em sua fase inicial o cancer de colo do útero terá 100% de cura.

#### **Onde e quando será realizada?**

Esta pesquisa será realizada no município de Imperatriz, no período de maio de 2011 a julho de 2012.

#### **Quem pode participar?**

Mulheres na faixa etária de 12 a 50 anos, que procurarem o serviço. Serão excluídas mulheres com dificuldades cognitivas, acamadas, hysterectomizadas.

#### **Como será realizada?**

Após a concordância para a sua participação, realizaremos as seguintes etapas da pesquisa: Anamnese ginecológica, exame clinico específico, coleta de cito patológico.

#### **É obrigada a participação?**

Informamos que nenhuma pessoa será obrigada a participar do estudo, assim como poderá sair a qualquer momento que desejar sem qualquer prejuízo.

#### **Existe risco por participar desta pesquisa?**

O risco de identificar os participantes ou as informações sigilosas praticamente não existe, porque a pesquisadora garantirá a guarda de todas as informações obtidas para a pesquisa.

**Haverá algum pagamento ou despesas para participar deste estudo?**

Não, não haverá nenhuma forma de pagamento, nem quaisquer despesas por parte das pessoas para participar da pesquisa. Todo material necessário será custeado pela pesquisadora. Informamos ainda que, os participantes da pesquisa não serão identificados a não ser como autores dos materiais que fornecerem se assim quiserem.

Para mais esclarecimentos poderá contatar com Josenólia Araújo Almeida pelo telefone: (99) 3523-7487 ou 8148-9764 ou por e-mail: josenoliavidalinda@hotmail.com no endereço: Rua Vinicius de Moraes 2, Residencial Paraty, CEP: 65913-500 Imperatriz -MA

**Autorização para participação.**

Eu -----declaro que fui informado e esclarecido sobre pesquisa “**Aspectos Epidemiológicos e Clínicos- Patológicos da Infecção pelo HPV**”, de responsabilidade da aluna, Josenólia Araújo Almeida enfermeira e aluna do Mestrado em Doenças Tropicais da Universidade Federal do Pará, e através deste documento autorizo a minha participação neste estudo -----

Assinatura do Participante:

Local e data: