



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

GRACIENE PEREIRA DE SOUSA

**ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO GENITAL PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM GESTANTES DO MUNICÍPIO DE IMPERATRIZ,
MARANHÃO**

Imperatriz
2012

GRACIENE PEREIRA DE SOUSA

**ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO GENITAL PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM GESTANTES DO MUNICÍPIO DE IMPERATRIZ,
MARANHÃO**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical como pré-requisito de avaliação para o título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Hellen Thaís Fuzii

Imperatriz
2012

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Sousa, Graciene Pereira de.

Aspectos clínicos, epidemiológicos da infecção genital pelo papilomavírus humano em gestantes do Município de Imperatriz, Maranhão / Graciene Pereira de Sousa; 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. Grávidas – Imperatriz (MA) I. Fuzii, Hellen Thais, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 616.911098121

Ficha catalográfica elaborada por Valdenira Moreira, NMT/UFGPA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PÓLO DE IMPERATRIZ/ MA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

GRACIENE PEREIRA DE SOUSA

**ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO GENITAL PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM GESTANTES DO MUNICÍPIO DE IMPERATRIZ,
MARANHÃO**

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

Aprovada em:

Conceito:

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Hellen Thaís Fuzii
Orientadora - NMT/UFPA

Profa. Dra.
– *NMT/UFPA*

Profa. Dra.

Profa. Dra.
– *NMT/UFPA*

Profa. Dra.

À *Deus* por tudo.
Aos meus queridos pais pela educação,
incentivo, paciência compreensão nos
momentos de minha ausência durante
este período.
Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

À Deus, Senhor onipotente criador de todas as coisas por ter me ajudado, me dado força e paciência para alcançar mais essa conquista em minha vida.

Aos meus pais, Antonia e Gaspar, meus eternos incentivadores e educadores, os mais profundos agradecimentos por suas sábias lições de amor e de vida.

À Prof^a. Dr^a. Hellen Fuzii pela orientação, dedicação mútua e fundamental contribuição científica para o desenvolvimento desse trabalho.

Ao CNPQ pelo apoio financeiro, essencial para elaboração e desenvolvimento desta pesquisa, meu sincero agradecimento.

Aos meus irmãos, Frei Gildo, Graciete, Gilson e Gerson pelo incentivo aos meus estudos, carinho e amor.

A uma amiga muito meiga e especial, Samanta, a qual devo meus sinceros agradecimentos, pois foi Ela quem abriu as portas para mim durante a coleta dos dados.

Ao meu namorado Marcelo Maik pelo apoio, carinho e ajuda nos momentos em que precisei.

A todos os meus amigos, em especial, Tia Ana, Maria Rivane e Renice que sempre estiveram ao meu lado nos momentos mais difíceis de minha vida e ainda pelo incentivo, carinho e amor.

Ao diretor geral do Hospital Regional Materno Infantil de Imperatriz, Dr^o Clidenor Sansão por sua autorização para realização para pesquisa de campo no Hospital Regional de Imperatriz, Ma.

A todas as gestantes que aceitaram participar dessa pesquisa.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse meu grande sonho.

Muito obrigada!!!

“Nas grandes batalhas da vida, o primeiro passo para a vitória é o desejo de vencer”.
Mahatma Gandhi

RESUMO

Sabe-se que a infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) apresenta ampla distribuição na população, sendo considerada a doença sexualmente transmissível (DST) mais frequente mundialmente. Sua transmissão ocorre por exposição sexual em cerca de 98% dos casos e seu pico de positividade é observado entre mulheres na idade reprodutiva, principalmente nos primeiros anos de atividade sexual. Em geral, a infecção é limitada pela ação do sistema imunológico, o qual elimina o vírus no prazo de até 2 anos. Alterações que interfiram na ação do sistema imunológico podem interferir no curso da infecção pelo HPV, como em indivíduos com AIDS. Durante a gravidez ocorrem alterações fisiológicas que modificam a resposta imunológica para a não rejeição do feto semi-alogênico. Isso poderia interferir na evolução da infecção pelo HPV, porém, isto ainda é controverso. Este estudo teve como objetivo analisar a prevalência da infecção pelo HPV em mulheres grávidas no município de Imperatriz, MA e investigar as possíveis associações existentes entre a infecção genital pelo HPV e fatores sociodemográficos, comportamentais, sexuais, contraceptivos, reprodutivos e clínico - ginecológicos selecionados. Foi realizado um estudo transversal, com 168 mulheres grávidas no município de Imperatriz- MA. As pacientes selecionadas responderam a um questionário sobre os dados sócio demográficos, comportamentais e reprodutivos. Foi realizada coleta de material cervicovaginal para citologia convencional e escovado cervical para detecção de DNA-HPV por técnica da reação em cadeia de polimerase (PCR). A associação da infecção por HPV e fatores de risco selecionados foi avaliada por meio do teste do Qui-quadrado (χ^2) e/ou exato de Fisher, todos com um nível alfa de significância de 0,05. Foram estudadas 200 amostras de material do colo do útero foi coletado para realização do exame Citopatológico e para identificação do DNA-HPV através por PCR. A prevalência da infecção genital pelo HPV em gestante na cidade de Imperatriz foi de 17,6%, sendo que a maior prevalência ocorreu na faixa etária entre 18 a 25 anos, a qual foi de 21,5%. Em relação à situação marital, nota-se que as gestantes solteiras apresentaram maior risco de adquirir a infecção pelo HPV que as casadas (OR= 4,03; p= 0,0046). Quanto às características reprodutivas, verifica-se as gestantes que afirmaram serem primigestas apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV, com 29%, sendo estatisticamente significantes (p=0,001), tendo 4 vezes mais chances de adquirir a infecção pelo HPV em relação às mulheres que engravidaram 2 ou mais vezes. Interessantemente, as mulheres que estavam realizando o primeiro PCCU na ocasião, apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (25%) em relação àquelas que já haviam realizado este exame anteriormente. Os resultados mostraram uma elevada prevalência de HPV em Gestantes jovens com idade menor que 25 anos, em primigestas e entre as que realizaram PCCU pela primeira vez, portanto observa-se a necessidade de medidas para promoção e prevenção de saúde com esse alvo de gestante específico dentro da rotina de serviço Hospitalar . Desta forma, acredita-se que esses dados possam ser muito úteis no planejamento de programas, incluindo o controle de Doenças sexualmente transmissíveis, principalmente o HPV.

Palavras chave: Prevalência. Papilomavírus humano. Gestação. Fatores de risco.

ABSTRACT

It is known that infection with human papillomavirus (HPV) is widely distributed in the population, and is considered a sexually transmitted disease (STD) more frequent worldwide. Its transmission occurs through sexual exposure in about 98% of cases and its positive peak is observed among women of reproductive age, especially in the first years of sexual activity. In general, the infection is limited by the action of the immune system, which eliminates the virus within 2 years. Changes that interfere with the action of the immune system can influence the course of HPV infection, such as people with AIDS. During pregnancy, physiological changes occur that alter the immune response to non-rejection of semi- allogeneic fetus. This could interfere with the evolution of HPV infection, but this is still controversial. This study aimed to analyze the prevalence of HPV infection in pregnant women in the city of Imperatriz, MA and investigate possible associations between genital HPV infection and sociodemographic, behavioral, sexual, contraceptive and reproductive clinic - gynecological selected. We conducted a cross-sectional study of 168 pregnant women in the city of Empress-MA. The selected patients answered a questionnaire on socio demographic, behavioral and reproductive. Material was collected cervicovaginal cytology and conventional cervical brushed to detect HPV DNA by the technique of polymerase chain reaction (PCR). The association of HPV infection and selected risk factors was evaluated using the chi-square (χ^2) and/or Fisher exact test, all with an alpha level of 0.05. We studied 200 samples of cervical material was collected for Pap smear testing and identification of HPV DNA by PCR. The prevalence of genital HPV infection in pregnant women in the city of Empress was 17.6%, with the highest prevalence was in the age group between 18 to 25 years, which was 21.5%. Regarding marital status, note that unmarried pregnant women had a higher risk of acquiring HPV infection than married women (OR = 4.03, $p = 0.0046$). As for reproductive traits, there is the women who reported being primigravidae had higher prevalence of HPV infection, with 29%, which was statistically significant ($p = 0.001$), and 4 times more likely to acquire HPV infection than women who became pregnant two or more times. Interestingly, women who were taking the first PCCU on occasion, had a higher prevalence of HPV infection (25%) compared to those who had performed this test anteriormente. Os results showed a high prevalence of HPV in young pregnant women aged less than 25 years in primigravidae and among those who underwent PCCU first, so there is a need for measures to promote prevention and health of pregnant women with this specific target within the service routine Hospital. Thus, it is believed that such data can be very useful in planning programs, including the control of STDs, especially HPV.

Keywords: Prevalence. Human papillomavirus. Gestation. Risk factors.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Estimativas de casos novos por câncer no Brasil para o ano de 2012 no sexo feminino.....	13
Tabela 2:	Estimativas de casos novos de câncer de colo de útero por estado para o ano de 2012.	14
Tabela 3:	Estimativas de casos novos de câncer de colo de útero por capital brasileira para o ano de 2012.....	14
Tabela 4:	Distribuição das participantes segundo estado civil e escolaridade.....	28
Tabela 5:	Distribuição das participantes segundo Idade da coitarca, parceiros sexuais na vida,no último ano e parceiros sexuais novos no último ano.....	29
Tabela 6:	Distribuição das participantes segundo o uso de anticoncepcional oral, de camisinhada e número de gestação.....	30
Tabela 7:	Distribuição segundo história de DST, realização do Papanicolau e presença corrimento ou irritação vaginal.....	31
Tabela 8:	Prevalência da infecção genital por HPV nas gestantes estudadas segundo fatores sociodemográficos.....	32
Tabela 9:	Prevalência da infecção genital por HPV nas gestantes estudadas segundo fatores de risco sexuais.....	33
Tabela 10:	Prevalência da infecção genital por HPV nas gestantes estudadas segundo fatores de risco contraceptivos e reprodutivos.....	34
Tabela 11:	Prevalência da infecção genital por HPV nas gestantes estudadas segundo fatores de risco ginecológico e comportamentais.....	35

LISTA DE SIGLAS

ATP- ADENOSINA TRIFOSFATO

CA- CÂNCER

DST- DOENÇA SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

DNA- ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLÉICO

HPV – PAPILOMAVÍRUS HUMANO

HIV- VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER

IARC(INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CÂNCER)- AGÊNCIA INTERNACIONAL DE INVESTIGAÇÃO DO CÂNCER)

IL-10- INTERLEUCINA 10

LCR(LONG CONTROL REGION)- LONGA REGIÃO DE CONTROLE

NIC- NEOPLASIA INTRA- EPITELIAL CERVICAL

ORF(OPEN READING FRAME)- SEQUÊNCIA DE LEITURA ABERTA

PCR- REAÇÃO EM CADEIA POLIMERASE

PCCU- PPREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO UTERINO

RP- RAZÃO DE PREVALÊNCIA

URR(UPPER REGULATORY REGION) – REGIÃO REGULATÓRIA MAIS ALTA

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 GERAL	14
2.2 ESPECÍFICOS	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
4 MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	30
4.2 PACIENTES	30
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	30
4.4 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	31
4.5 AMOSTRA.....	31
4.6 ISOLAMENTO DO DNA	32
4.7 PCR PARA DETECÇÃO DO DNA DO HPV	32
4.8 CITOPATOLOGIA	33
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICO	33
5 RESULTADOS.....	34
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	50

1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino representa o terceiro câncer mais comum no mundo. Aproximadamente 231 mil mulheres morrem anualmente em consequência deste câncer, sendo que a grande maioria dessas mortes ocorre em países subdesenvolvidos. É o segundo mais incidente na população brasileira, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma, está atrás apenas do câncer de mama e é a quarta causa de morte por câncer em mulheres brasileiras. (INCA, 2011; MOODY e LAIMINS, 2010; ROBBINS et al, 2005; ROSA et al, 2009).

No Brasil estima-se 20.000 novos casos, por ano, de câncer cervical em mulheres. A ocorrência deste câncer continua sendo um sério problema de saúde pública no país (AYRES e SILVA, 2010).

O material genético de alguns tipos de Papiloma Vírus Humano (HPV) está presente em torno de 90% das lesões precursoras cervicais e tumores malignos nesta região, sendo, portanto, causa necessária, mas não suficiente para a ocorrência dessa neoplasia (AYRES e SILVA, 2010; INCA, 2011).

O HPV é classificado de acordo com a espécie e sub-classificado em tipos, de acordo com sua sequência nucleotídica. Dessa forma se destacam os subtipos conhecidos como de baixo risco (ex: HPV 6 e 11) e alto risco (ex: HPV 16 e 18) (MÜNGER et al, 2004; SZOSTEK et al, 2008). O HPV 31 também tem sido reconhecido como agente causador de câncer cervical e anal (ZHENG e BACKER, 2006). O Subtipo 16 sozinho é responsável pelo desenvolvimento de 58,9% dos canceres cervicais e é, portanto, o mais prevalente nestas lesões (MOODY e LAIMINS, 2010).

As modificações fisiológicas da gravidez, incluindo alterações imunológicas, podem interferir na infecção pelo HPV. A observação clínica mostra aumento das lesões condilomatosas nesse período tanto no número de mulheres acometidas quanto no tamanho e quantidade das lesões (DUARTE, 2004). As condutas diagnóstica e terapêutica perante as formas clínica e subclínica da infecção durante a gestação apresentam divergências em relação àquela seguida em mulheres não grávidas. Vários aspectos da infecção pelo HPV durante o ciclo gravídico-puerperal permanecem controversos.

A ocorrência de complicações obstétricas, como abortamento, ruptura prematura de membranas, prematuridade, corioamnionite, parecem decorrer de condições associadas ao HPV e não dele propriamente, sendo essencial o tratamento de outras infecções presentes durante o pré-natal (DUARTE, 2004).

O rastreamento para câncer cervical é realizado rotineiramente durante o pré-natal de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde. Alterações citológicas são detectadas em cerca de 5% das gestações, casos em que a paciente deve ser encaminhada para a colposcopia. A realização do exame colposcópico durante a gravidez é dificultada pelas alterações que ocorrem no trato genital inferior (decidua), que podem confundir profissionais menos experientes com lesões cervicais de alto grau. Entretanto, essa dificuldade não se torna um empecilho ao uso da técnica (SIDDIQ et al, 2006).

Neste contexto, este estudo teve como objetivo principal analisar a prevalência da infecção pelo HPV em mulheres grávidas no município de Imperatriz – MA. Igualmente, objetiva-se, especificamente, verificar os principais tópicos que envolvem a infecção pelo HPV durante a gravidez à luz dos conhecimentos atuais, fazendo-se importante do ponto de vista obstétrico, pois a gestação apresenta

peculiaridades em relação à infecção pelo HPV, refletindo-se nas diferenças no manejo da gestante em comparação à não-gestante. A observação clínica favorece a hipótese de que há aumento na frequência de lesões HPV-induzidas durante a gravidez, o que não é consenso na literatura. O pré-natal representa uma oportunidade de contato entre o sistema de saúde e a mulher, principalmente em populações menos favorecidas. O rastreamento de lesões pré-neoplásicas e das DST é essencial para a quebra no ciclo de disseminação dessas doenças.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar a prevalência da infecção pelo HPV e os fatores de risco associados em mulheres grávidas no município de Imperatriz – MA.

2.2 ESPECÍFICOS

- Verificar a possível existência de fatores contribuintes para o HPV como, sociodemográficos, comportamentais, sexuais, contraceptivos, reprodutivos e clínicos - ginecológicos selecionados na amostra estudada;
- Avaliar o perfil clínico-epidemiológico das gestantes estudadas em relação à idade, estado conjugal, ocupação, grau de escolaridade e métodos contraceptivos utilizado.
- Observar a necessidade de se incluir à pesquisa de HPV em exames de pré-natais.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

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 (INCA 2011).

Estimativas do INCA para 2012 indicaram 17 casos novos de câncer uterino para cada 100.000 mulheres no Brasil (INCA, 2011; ROBBINS et al, 2005; ROSA et al, 2009). O câncer cervical representa o terceiro câncer mais incidente (INCA, 2011; MOODY e LAIMINS, 2010; ROSA et al, 2009). Segundo essas estimativas, o câncer de colo de útero está dentro dos cinco mais incidentes tumores no sexo feminino no Brasil. Sua incidência no país foi prevista em 17.540 novos casos para o ano de 2012 (**tabela 1**).

Tabela 1: Estimativas de casos novos por câncer no Brasil para o ano de 2012 no sexo feminino.

Neoplasias	Casos novos
Mama feminina	52.680
Colo de útero	17.540
Cólon e reto	15.960
Glândula tireóide	10.590
Traquéia, brônquio e pulmão	10.110
Estômago	7.420
Ovário	6.190
Corpo do útero	4.520
Sistema Nervoso Central	4.450

Fonte: Inca, 2011.

Entretanto, ocorre a subnotificação de mortes por câncer de colo de útero, portanto, o número de mortes por esse tipo de câncer pode ser bem maior, variando entre as regiões brasileiras, sendo mais sério o problema na região norte e nordeste (GAMARRA et al, 2010). O estado do Maranhão representa uma das áreas mais acometidas e com problemas sérios de notificações, neste estado surgiria para o ano de 2012, cerca de 780 novos casos da doença (**tabela 2**), sendo 210 casos somente na capital, São Luis (**tabela 3**) (INCA, 2011).

Tabela 2: Estimativas de casos novos de câncer de colo de útero por estado para o ano de 2012.

Estado	Casos novos
São Paulo	2880
Rio de Janeiro	2030
Minas gerais	1360
Bahia	1030
Pernambuco	970
Ceará	850
Rio Grande do Sul	850
Pará	810
Maranhão	780
Paraná	770
Goiás	750
Amazonas	600

Fonte: Inca 2011.

Tabela 3: Estimativas de casos novos de câncer de colo de útero por capital brasileira para o ano de 2012.

Capital	Casos novos
São Paulo	1030
Rio de Janeiro	740
Manaus	490
Fortaleza	270
Belém	250
Salvador	240
Goiania	220
São Luís	210

Fonte: Inca 2011.

O câncer invasivo do colo uterino é mais comum em mulheres com idade superior aos 40 anos de idade. Um estudo realizado por Fernandes e colaboradores (2010) na cidade de Natal, analisou 190 mulheres com diagnóstico, por histopatológico, de neoplasia intraepitelial cervical grave (NIC 3) e câncer cervical, e verificou que a média de idade das pacientes com este câncer foi de 47,3 anos, sendo que na região norte do país foi de 51 anos (NORONHA et al, 1999; RABELO SANTOS et al, 2003) e na região sul foi de 52 anos (ELUF-NETO et al, 1994). Nesse mesmo estudo foi observada uma alta incidência em mulheres casadas com baixos níveis educacionais, com mais de um parceiro e mulheres fumantes (FERNANDES et al, 2010). Cerca de 30 a 71% dos carcinomas *in situ* não tratados evoluem para invasão em 10 anos, ou seja, o diagnóstico das neoplasias pré-invasivas pode ser feito em torno dos 20 aos 30 anos de idade (MURTA et al, 1999).

Em países desenvolvidos a sobrevida média estimada em cinco anos varia de 51% a 66%. Nos países em desenvolvimento, as lesões já são encontradas em estágios relativamente avançados e conseqüentemente a sobrevida é menor, em média de 41% após cinco anos. (INCA, 2011).

Embora o Brasil 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. Isto porque apenas 30% das mulheres submetem-se ao exame citopatológico pelo menos três vezes na vida, o que resulta em diagnósticos já em fase avançada em 70% dos casos (BRASIL, 2006).

O Brasil, por ser um país com dimensões continentais e altos índices de desigualdade socioeconômica regional, possui grande incidência de câncer cervical nas regiões norte e nordeste. As informações e os subsídios não alcançam as áreas mais pobres dos estados, apesar de a prevenção ser amplamente difundida no país através do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero - Viva Mulher, realizado pelo Ministério da Saúde (MS) - Instituto Nacional do Câncer (INCA), implantado desde 1996 (ROBERTO et al, 2002).

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 *Clamidia trachomatis* e infecções pelo HPV contribuam para o desenvolvimento do câncer (INCA, 2011; VALDÍVIA et al, 2010).

Em torno de 90 a 99% das lesões precursoras cervicais e tumores malignos, o material genético do HPV está presente, reforçando 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 e SILVA, 2010, INCA, 2011). 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. A primeira infecção pelo HPV geralmente ocorre no

início da atividade sexual, devendo ser considerado o fato de que a iniciação sexual tem acontecido cada vez mais cedo (MOODY e LAIMINS, 2010; ZHENG e BACKER, 2006).

Estudos recentes realizados nos Estados Unidos revelam que aproximadamente 20 milhões da população sexualmente ativa está infectada pelo HPV e que são diagnosticados mais de 5,5 milhões de casos novos por ano, sendo que a prevalência do HPV na população feminina em geral se situa entre 10-15% a partir dos 30-35 anos a nível mundial, com importantes diferenças entre países. Estudos epidemiológicos sugerem que 75% da população sexualmente ativa foi infectada pelo HPV em algum momento de sua vida (VICARIO et al, 2007).

Os países integrantes do Mercosul, assim como o Brasil, não apresentam dados estatísticos de prevalência de infecção pelo HPV na população sexualmente ativa de seus diversos estados e regiões. Os dados acerca da ocorrência do HPV, bem como seus genótipos, são obtidos na análise de pacientes portadoras de neoplasias intraepiteliais cervicais e carcinoma invasivo de colo uterino, pelos tipos de HPV 16 e 18 (PINOTTI et al, 2007).

Conhecendo-se a estreita relação do câncer (Ca) de colo uterino e o HPV, Bezerra e colaboradores realizaram trabalho para estabelecer perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais e fatores de risco para câncer de colo uterino, em centro de saúde da cidade de Fortaleza-CE e relatam que a idade média observada para lesões cervicais por HPV foi de 30 anos. Havendo predominância da faixa etária entre 18 a 38, sendo a maior incidência do Ca de colo uterino, entre mulheres com idade de 40 a 60 anos, com menos freqüência antes dos 30 anos, isso se devendo ao longo período da evolução da infecção inicial pelo HPV, que ocorre no início das atividades sexuais, na adolescência ou até por volta dos 20 anos, até o

aparecimento do câncer (BEZERRA *et al*, 2005).

Outro estudo realizado no meio rural do estado de Alagoas no ano de 2003, examinou 341 mulheres (84% da população) através de exames ginecológicos e colposcópicos, mostrando a prevalência de 26,6% para infecção por HPV e colpites diagnosticadas em 27% das mulheres associadas com *Trichomonas vaginalis* entre adolescentes e mulheres em idade reprodutiva dessa região (SOARES *et al*, 2003).

No Maranhão, Nascimento *et al* (2003) estudaram 163.845 mulheres residentes no estado, submetendo-as ao exame do Papanicolaou entre novembro de 1999 e dezembro de 2000 e detectaram 1,6% com alterações celulares compatíveis com HPV .

Há uma redução da prevalência do HPV com o aumento da idade, apesar do número de parceiros sexuais terem a tendência a aumentar nessa faixa etária. A relação HPV-idade vem sendo associada principalmente ao efeito de depuração do sistema imunológico, o que talvez produza um incremento da eliminação da infecção pelo HPV (VILLA LL, 1995, BOZZETTI MC, 1996).

A infecção anogenital pelo HPV pode ser dividida em três categorias. As formas clínicas, que representam de 2 a 3% dos casos, são aquelas perceptíveis a olho nu. As formas subclínicas têm seu diagnóstico feito através de exames citológicos ou histológicos. São responsáveis por 60% dos casos de HPV anogenital externo, e por 95% dos de HPV cervical. A forma de infecção latente é diagnosticada somente por técnicas de hibridação do DNA viral em indivíduos com clínica e exames citológicos e histológicos normais (HANDSFIELD HH, 1997, NAUD *et al*, 1997).

As lesões clínicas são representadas pelas lesões exofíticas que podem

aparecer em todo o trato genito-anal (NAUD et al, 1997).

As lesões subclínicas são geralmente evidenciáveis apenas após a exposição ao ácido acético a 5%. Caracterizam-se por uma área aceto-branca com margens irregulares, e lesões satélites. Geralmente são lesões micropapilares ou micropapilares. As lesões planas podem ser encontradas na maioria das áreas que apresentam lesões exofíticas. Além de terem uma prevalência muito mais elevada na cérvix, estas lesões são duas vezes mais comuns que as exofíticas observadas na região anogenital. Assim como as verrugas comuns, algumas lesões anogenitais regridem espontaneamente após meses ou, até mesmo, anos. No entanto, a infecção subclínica com lesões planas, ou mesmo a infecção latente provavelmente persistem por toda a vida do indivíduo. As recidivas são comuns em pacientes imunodeprimidos, mas também podem ser vistas em pacientes com uma imunidade normal (HANDSFIELD HH, 1997).

As lesões pré-malignas são usualmente detectadas nos exames de rotina para rastreamento de neoplasia cervical. As pacientes com lesões pré-malignas e até mesmo aquelas com doença invasiva primária costumam ser assintomáticas (The American Medical Society, 1999). Sangramento vaginal anormal ou corrimento são os sintomas mais comuns do câncer invasor (CASCIATO, LOWITZ, 1990; DE VITA et al, 1997, MURAD, KATZ, 1996; The American Medical Society, 1999). Dor pélvica ou ciática, disúria, edemas em MMII podem ocorrer nos casos de doença avançada. Lesões exofíticas (verrugas) nas cérvices algumas vezes sagram após o coito. A palpação pode demonstrar uma cérvix endurecida ou abaulada (The American Medical Society, 1999). Pacientes com tumor com grau mais avançado podem ter hematúria ou incontinência devido a fístula vesico-vaginal causada pela expansão direto tumor para a bexiga. A compressão externa do reto pela massa

tumoral pode causar constipação (DE VITA et al, 1997).

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

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

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

A comparação das sequências de DNA de diferentes tipos de HPV revelou notável conservação na organização genômica. Todos os genomas de HPV têm sequências de leitura aberta (*open reading frames* - ORF) que estão localizados

na mesma fita de DNA, sendo oito aproximadamente e está dividido em duas regiões de codificação, denominadas precoces (E) e tardia (L) e uma terceira região regulatória (da região E) LCR (do inglês, *Long Control Region*), também conhecida como URR (do inglês, *Upper Regulatory Region*) localizada entre L1 e E6 (STOLER, 2003). Seu comprimento é variável entre os diferentes genomas de HPV, variando de 650 a 900 nucleotídeos (GHITTONI, 2011).

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

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

(LONGWORTH E LAIMINS, 2004). A proteína E4 é expressa como proteína de fusão e está envolvida em alterações do citoesqueleto, enquanto a função da proteína E5 não é bem definida (ROSENBLATT et al., 2005).

As proteínas E6 e E7 são altamente conservadas em quase todos os tipos de HPV identificados até essa data (GHITTONI, 2011). Em HPV relacionados ao câncer anogenital os produtos das proteínas E6 e E7 podem formar complexos específicos com proteínas derivadas de genes supressores de tumor. Os produtos das proteínas E7 de HPV de “alto risco” se ligam às proteínas derivadas do gene supressor de tumor pRB (retinoblastoma) com uma maior afinidade do que os produtos da proteína E7 de HPV de “baixo risco”. Já os produtos da proteína E6 de HPV de “alto risco” podem se associar com as proteínas derivadas do gene p53, outro gene supressor de tumor. A inativação da expressão dos genes pRb e p53 pelas oncoproteínas E7 e E6 do HPV, respectivamente, são passos importantes na carcinogênese cervical associados à outras alterações cromossômicas (MÜNGER, 1992).

Os HPV são espécie-específicos e exclusivamente epiteliotrópicos, podendo infectar células da camada basal tanto dos epitélios da pele quanto dos epitélios de mucosas que recobrem a boca, garganta, trato respiratório e trato anogenital (CAVALCANTI E CARESTIATO, 2006). O ciclo de reprodução está ligado a diferenciação celular e tem início nas células pouco diferenciadas com atividade mitótica da camada basal da epiderme. Seu acesso a estas células se dá em decorrência da abrasão e micro lesões da pele ou mucosa. A entrada do HPV na célula hospedeira ocorre pela ligação da partícula viral a um receptor de superfície celular específico. A dinâmica da interação do HPV com a superfície celular durante os estágios iniciais da infecção não são completamente entendidos e os

mecanismos de entrada e as moléculas envolvidas são contraditórias e ainda um assunto de debate científico (HORVATH et al., 2010). Têm sido apontado como provável receptor para entrada do HPV nas células epiteliais, uma proteína chamada integrina $\alpha 6 \beta 4$ e os proteoglicanos (sulfato de heparina), porém é questionável se são suficientes para permitir a entrada do vírus na célula (SOUTO et al., 2005). Ao penetrar na célula o vírion perde seu capsídeo e expõe seu DNA à ação de enzimas nucleares favorecendo a expressão dos genes virais (CAMARA et al., 2003). O genoma do HPV pode ficar no interior do núcleo das células da camada basal, sob a forma circular, não integrado ao genoma celular, chamada forma episomal, onde se reproduzem em sincronia com o DNA da célula, com expressão gênica controlada (DOORBAR, 2006). A infecção destas células pelo HPV leva à ativação de uma cascata de expressão de genes virais que resulta na produção de aproximadamente 20 a 100 cópias extracromossômicas de DNA viral por célula (LONGWORTH E LAIMINS, 2004). Na camada proliferativa o vírus pode se replicar e expressar suas proteínas precoces. Porém, a síntese de proteínas do capsídeo e a montagem de partículas virais, só ocorre nas células mais diferenciadas (ROSA et al., 2009). As proteínas precoces E1 e E2 de HPV são as primeiras a serem transcritas na camada basal do epitélio. O produto da proteína E1, uma fosfoproteína nuclear de 68 kDa com atividade ATPase e DNA helicase, liga-se na origem de replicação do DNA viral sendo essencial para a replicação do papilomavírus. O produto codificado pela proteína E2 é um fator que regula a transcrição dos oncogenes E6 e E7 (SOUTO et al., 2005). Durante os estágios precoces da infecção viral, a proteína E2 exerce uma regulação negativa sob a transcrição de E6 e E7 resultando na liberação das proteínas p53 e pRB, permitindo assim a continuação do processo normal de diferenciação celular (CAVALCANTI E CARESTIATO, 2006).

As diferenças genômicas entre os HPV de alto e baixo risco oncogênicos, acabam por auxiliar no entendimento das ações virais junto ao genoma da célula hospedeira e até justificam as diferenças na capacidade transformante destes agentes (SOUTO et al., 2005). Os tipos oncogênicos podem se integrar ao genoma da célula hospedeira podendo levar ao processo de malignização. Para que ocorra a integração é necessária a linearização viral, que ocorre geralmente com a ruptura entre os genes que codificam as proteínas E1 e E2 (AIDÉ et al., 2009). Dessa forma, estes genes deixam de ser expressos, levando a uma superexpressão das proteínas virais E6 e E7, fazendo com que a célula infectada entre em divisões sucessivas. Os genes E6 e E7 são considerados os genes de maior poder de transformação do HPV, sendo a expressão desses genes responsável pelo início e a manutenção do processo que culmina no câncer cervical (SOUTO et al., 2005). A atividade supressora tumoral de p53, que normalmente levaria a célula alterada à apoptose, é perdida quando ocorre a ligação da oncoproteína E6, que forma um complexo com a proteína E6-AP (*E6 associated protein ligase*), um membro da família E3 de ubiquitinas ligases, que só se liga à p53 quando está associada à proteína E6 (ROSA et al., 2009). O complexo E6/E6-AP leva à degradação proteolítica da p53 através da via da ubiquitina, diminuindo os níveis de p53 nas células infectadas (THOMAS E BANKS, 1999). E6, além de reprimir a ação de p53, também induz a atividade da telomerase, uma transcriptase reversa que sintetiza seqüências repetidas de DNA nas extremidades dos cromossomos chamados telômeros (TIM et al., 2011), induzindo a imortalização das células epiteliais. A proteína E7 dos HPV de alto risco liga-se às proteínas da família pRb, desregulando a maquinaria do ciclo celular da célula infectada, principalmente pela indução da transição da fase Go/S (SOUTO et al, 2005). Em condições normais as células não-infectadas que deixam a

camada basal e migram para região suprabasal ao se diferenciarem perdem o núcleo. A expressão de E7 de HPV de alto risco leva a uma característica de retenção de núcleos por todas as camadas do epitélio infectado.

O produto da proteína E4 induz o colapso da rede de citoqueratina da célula, indicando um possível papel facilitador na saída do vírus (ROBERTS et al., 1994), resultando no aspecto típico das células infectadas pelo HPV também chamadas de coilócitos (CAVALCANTI E CARESTIATO, 2006). A transcrição das proteínas tardias L1 e L2 que codificam as proteínas do capsídio viral ocorre nas células mais diferenciadas propiciando a montagem completa dos vírions e posterior liberação para o meio extracelular. Após a divisão celular, as células filhas migram para o compartimento suprabasal, onde queratinócitos infectados iniciam a diferenciação celular, enquanto as demais células basais contaminadas pelo HPV entram na fase S do ciclo celular, resultando em amplificação da replicação viral (MUÑOZ et al., 2006).

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

Situações que alterem o estado imunológico da paciente podem facilitar o desenvolvimento do câncer. Em gestantes, transplantados e em imunodeprimidos (como por exemplo, o HIV) há um aumento não só da frequência, mas, também, da

gravidade e das recidivas das lesões devidas ao HPV.

Considerando-se a gestação como fator de risco para a infecção pelo HPV, a comparação entre populações de mulheres gestantes e não gestantes permite concluir essa possibilidade. Apesar de haver controvérsias entre os estudos, muitos indicam um aumento na prevalência de infecção por HPV em mulheres grávidas. Segundo Arena et al (2002), a taxa de infecção de HPV é de 28% em grávidas contra 12,5% em não-grávidas, detectando-se cargas virais aproximadamente 10 vezes maiores no primeiro grupo. Também Martinez et al referem ser a gestação condição que favorece o aparecimento de condilomas na região ano genital (GOMES, 2008).

Durante a gravidez a interação entre a mãe e o feto é regulada por vários mecanismos celulares, imunológicos e endócrinos de modo a não ocorrer a rejeição do feto. Os fatores envolvidos nesse processo levam ao remodelamento dos tecidos maternos para receber e sustentar o feto durante toda a gestação, como a angiogênese da placenta e a modulação da resposta imunológica materna local. O feto apresenta metade de seu genótipo proveniente do pai, sendo semi-alogênico para a mãe, e isso acarretaria numa resposta imunológica da mãe contra o feto que poderia levar à rejeição do blastocisto assim que fosse implantado na parede uterina. Entretanto, contrariando as leis de transplante de tecido, isso não ocorre, mesmo que a mãe seja capaz de reconhecer e responder contra os antígenos do filho (BRANDINO, et al, 2007).

Apesar de muitos estudos indicarem imunossupressão durante a gravidez, aspectos médicos e evolucionários são contra este fato. A gestação é um importante período para a preservação da espécie, sendo assim a mãe e o bebê precisam estar protegidos contra qualquer invasor. Durante a gravidez, quando o

sistema imunológico materno é caracterizado por reforçar a rede de conexões de reconhecimento, comunicações e tráfego, ele pode ativar a resposta imunológica, se necessário, pelo bem estar da mãe e do feto. Por outro lado, o feto irá levar a uma atividade imunológica que irá modificar a resposta da mãe contra o meio ambiente, promovendo um sistema imunológico único durante a gravidez. Sendo assim, é apropriado dizer que a condição única imunológica na mulher grávida é modulada e não suprimida. Com isso, verifica-se que ela responde de maneira diferente a presença de microorganismos e seus produtos. O que não implica em susceptibilidade, mas uma modulação da resposta imunológica que depende não só do microorganismo, como também do estágio da gravidez (JALIL, 2009).

Sendo assim, essa modulação pode repercutir de maneira significativa na evolução de várias infecções, principalmente em relação ao HPV. Uma das explicações para esse fato é que as alterações imunológicas que ocorrem durante a gravidez tendem a manter normal a resposta humoral, enquanto suprimem a imunidade celular, propiciando principalmente a infecção por patógenos Intracelulares. Outro fator sugerido é a participação dos hormônios no aumento da replicação do HPV. Como vários deles estão aumentados durante a gravidez, haveria maior vulnerabilidade à infecção pelo HPV nesse período. Essa suposição baseia-se na detecção de receptores para esteróides no genoma do vírus (JALIL, 2009).

Todas estas alterações imunológicas associadas a maior vascularização da área genital, maior umidade local e níveis elevados de estrogênios na gravidez favorecem que a paciente se torne mais lábil e vulnerável ao desenvolvimento e crescimento mais exuberante do HPV nesse período (COSTA, 1989).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e analítico, do tipo transversal. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropicai – UFPA, sob o número de protocolo 031/2011 (Anexo 1)

4.2. PACIENTES

As participantes foram selecionadas entre as mulheres grávidas, com idade superior a 18 anos, que comparecerem para atendimento na Maternidade Pública de Referência da cidade de Imperatriz-MA, em um total de 167 pacientes.

Sendo que para a seleção das participantes foram utilizados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Mulheres grávidas com idade acima de 18 anos;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pela concordância em responder ao formulário do estudo;
- Ter as funções cognitivas preservadas no momento da coleta de dados.

4.4. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

- Gestantes menores de 18 anos;
- Gestante com história de Diabetes e hipertensão;
- Pacientes com sorologia positiva para HIV;
- Pacientes fumantes;
- Apresentar deficiência mental ou déficit cognitivo;
- Gestantes com História de qualquer distúrbio neurológico/convulsões.

4.5. AMOSTRA

As células cervicais de cada paciente foram coletadas no Hospital Regional Materno Infantil de Imperatriz- MA, através de raspado com escova estéril (kit para coleta de colpocitologia oncótica 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, 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 1). Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2).

4.6. 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 β -globina, um gene constitutivo, para verificar se havia algum inibidor de reação de PCR. Caso houvesse algum problema com a amostra, a mesma seria re-extraída.

4.7. PCR PARA DETECÇÃO DO DNA DO HPV

A pesquisa de HPV foi realizada no Laboratório do Núcleo de Medicina Tropical em Belém-PA. Para essa, foi utilizado a técnica de nested PCR, usando o primeiro par de 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 20 μ L de tampão composta por 20 mM Tris-HCL (pH 8.4 ou 8.6), 0,25-1.5mM MgCl₂, 50 mM KCl, 0.02mM dNTP, 200 nM 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 a amostras forma submetidas a eletroforese em gel de agarose a 1% em TBE. As amostras positivas apresentaram uma banda de 440 pb.

Para as amostra 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 uL da primeira reação. A positividade foi visualizada em gel de agarose 1% em TBE, verificando a presença de uma banda de 250pb.

4.8. CITOPATOLOGIA

A avaliação dos espécimes citológicos de material colhido do colo uterino foi realizado através da coloração pelo método de Papanicolau, útil nos diagnósticos citopatológicos de doenças inflamatórias e neoplásicas benignas e malignas. As amostras foram fixadas em álcool absoluto e posteriormente submetidas à coloração como descrito no Manual do Curso Internacional de Histotecnologia/UnB-Ministério da Saúde. A análise dos espécimes foi feita em microscopia de luz e classificados de acordo com o Sistema Bethesda (National Câncer Institute Workshop).

4.9. ANÁLISE ESTATÍSTICO

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. As hipóteses do estudo foram avaliadas por meio do teste do Qui-quadrado (χ^2), exato de Fisher e teste G, todos com um nível alfa de significância de 0,05, sendo apresentados em forma de tabelas e gráficos.

5. RESULTADOS

A população de estudo foi composta de 167 gestantes sexualmente ativas. A faixa etária média foi de 25,3 anos, variando de 18 a 44 anos.

Segundo o estado civil e escolaridade das gestantes estudadas, 68 (40,7%) das mulheres eram casadas ou mantinham união estável e 99 (59,3%) eram solteiras.

Em relação ao nível de escolaridade 89 (53,6%) das pacientes tinham cursado o ensino Médio Completo ou estavam terminando o Ensino Superior e apenas 6, totalizando 35,6%, cursaram Ensino Superior Completo, 39 (23,2%) eram analfabetas ou não tinham concluído ensino fundamental (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das participantes segundo o estado civil e escolaridade

Variáveis	n	%
Situação conjugal		
Solteira	99	59.3%
Casada/União estável	68	40.7%
Nível de escolaridade		
Analfabeta/Fundamental incompleto	39	23,2%
Fundamental completo/Médio incompleto	33	19,7%
Médio completo/Superior incompleto	89	53,6%
Superior completo	6	35,6%

Na Tabela 5, verifica-se que 29 (17,4%) da população de estudo tiveram a primeira relação sexual antes dos 14 anos de idade e 138 (82,6%) com idade maior ou igual a 14 anos. A idade mediana foi de 17 anos.

Quanto ao número de parceiros sexuais na vida, 45 (26,9%) tiveram um parceiro sexual e 122 (73,1%) dois parceiros ou mais. Em relação aos parceiros sexuais no último ano, 17 (10,2%) mulheres tiveram dois ou mais e 150 (89,8%) até um parceiro. No que se refere aos parceiros novos no último ano, 163 (97,6%) não tiveram nenhum parceiro.

Tabela 5. Distribuição das participantes segundo Idade da coitarca, parceiros sexuais na vida, no último ano e parceiros sexuais novos no último ano.

Variáveis	n	%	Média DP	Mediana
Idade da coitarca				
≤14 anos	29	17,4%	16,9 ± 3,2 anos	17 anos
> 14 anos	138	82,6%		
Parceiros sexuais na vida				
1 parceiro	45	26,9%		
≥2 parceiros	122	73,1%		
Parceiros sexuais no último ano				
≥2 parceiros	17	10,2%		
≤1 parceiro	150	89,8%		
Parceiros sexuais novos no último ano				
≥1 parceiro	4	2,4%		
Nenhum	163	97,6%		

Na Tabela 6 são apresentados os dados segundo a utilização de anticoncepcional oral, uso de camisinha e número de gestação. Verifica-se que 167(100%) já utilizaram anticoncepcional hormonal oral na vida. Em relação ao uso de camisinha, apenas 53 (31,7%) relataram já terem usado alguma vez na vida, sendo que atualmente 166 (99,4%) não utilizam camisinha em todas as relações ou as vezes e apenas 1 (0,6%) fazia uso regular. Do total de pacientes do estudo 62 (37,1%) tiveram apenas uma gestação e 105 (62,9%) duas ou mais gravidez.

Tabela 6. Distribuição das participantes segundo o uso de anticoncepcional oral, camisinha e número de gestação.

Variáveis	n	%	Média ± DP	Mediana
Pílula na vida				
Sim	167	100%		
Não	0	0%		
Uso de camisinha na vida				
Sim	53	31,7%		
Não	114	68,3%		
Frequência de uso da camisinha				
Sempre	1	0,6%		
Às vezes ou nunca	166	99,4%		
Gravidez				
Idade na 1ª gravidez			20,6 ± 4,4 anos	20 anos
1 gestação	62	37,1%		
≥ 2 gestações	105	62,9%		

Na tabela 7 encontra-se a distribuição das gestantes de acordo com história de DST, realização de exame de Papanicolau e presença de Corrimento ou irritação vaginal. 157 (94,6%) das gestantes relataram não apresentar nenhum tipo de doença sexualmente transmissível e apenas 9 (5,4%) disseram ter tido algum tipo de DST. 100% da população de estudo tiveram corrimento ou irritação vaginal. A grande maioria das pacientes já havia realizado o exame PCCU mais de uma vez na vida.

Tabela 7. Distribuição das participantes segundo história de DST, realização do Papanicolau e presença de corrimento ou irritação vaginal.

Variáveis	N	%
História de DST		
Sim	9	5,4%
Não	157	94,6%
Corrimento/Irritação vaginal		
Sim	165	100%
Não	0	0%
PCCU na vida		
Este é o primeiro	48	28,7%
Outros	119	71,3%

A prevalência da infecção genital pelo HPV em gestante na cidade de Imperatriz foi de 17,6%. Ao dividir estas mulheres em grupos de idade de 18 a 25 anos, 26 a 35 anos e acima de 35 anos, verifica-se que as com idade entre 18 a 25 anos, apresentavam a maior prevalência da infecção pelo HPV, correspondendo a 21,5%, decaindo conforme aumentasse a idade (Tabela 8).

Em relação à situação marital, nota-se que as gestantes solteiras

apresentaram maior risco de adquirir a infecção pelo HPV que as casadas (OR= 4,03; $p= 0,0046$).

Quanto ao grau de instrução, verificou-se que houve maior risco para essa infecção entre as gestantes que tinham o Ensino Fundamental completo ou Médio incompleto e as que terminaram o ensino médio completo, as quais apresentaram as maiores prevalências, 21,2% e 19,1%, respectivamente. As gestantes analfabetas ou que não haviam terminado Ensino Fundamental incompleto apresentaram a menor prevalência (10,3%). Porém estes resultados não foram estatisticamente significantes.

Tabela 8 - Prevalência da infecção genital por HPV nas gestantes estudadas segundo fatores sócio-demográficos, Imperatriz, Ma, 2012.

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		n	Freq		
Idade					
Entre 18 a 25 anos	93	20	21,5%		0,1222
Entre 26 a 35 anos	68	9	13,2%	0,6246	
> 35 anos	6	0	0%	-	
Situação Marital					
Solteira/Separada/Viúva	99	24	24,2%		
Casada/União Estável	68	5	7,4%	4,03	0,0046**
Escolaridade					
Analfabeta/Fundam Incomp	39	4	10,3%		0,5578
Fundam.Comp/Médio. Incomp	33	7	21,2%	2,41	
Médio Completo	89	17	19,1%	2,06	
Superior	6	1	16,5%	1,5	

Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher.

**Associação estatisticamente significante (Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher, $p<0,05$).

Sobre os aspectos relacionados ao comportamento sexual, os resultados não apresentaram significância estatística, entretanto, alguns dados foram interessantes. Gestantes que apresentaram coitarca com idade igual ou inferior a 14 apresentaram maior prevalência da infecção por HPV (20,7%) em relação àquelas com coitarca após 14 anos (16,7%). Em relação ao número de parceiros na vida, verifica-se que quanto maior o número de parceiros, maior foi a prevalências de HPV nessas mulheres. Isso também se repetiu para “número de parceiro no último ano” e “número de parceiros novo no último ano” (Tabela 9).

Tabela 9 - Prevalência da infecção genital por HPV nas gestantes estudadas segundo fatores de risco sexuais. Imperatriz, MA, 2012.

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		n	Freq		
Coitarca					
≤ 14 anos	29	6	20,7%	1,3	0,5950
> 14 anos	138	23	16,7%		
Parceiros sexuais durante a vida					
1 parceiro	45	6	13,3%	1,40	0,6194
2 a 3 parceiros	64	11	17,2%		
≥ 4 parceiros	58	12	20,7%		
Parceiros sexuais no último ano					
2 ou mais parceiros	17	6	35,3%	2.30	0,0794
Até 1 parceiro	150	23	15,3%		
Parceiros sexuais novos no último ano					
1 ou mais parceiros	4	1	25%	1.15	0,9831
Nenhum parceiro	163	28	17,2%		

Quanto às características reprodutivas, verifica-se que em mulheres que relataram que usaram preservativo na vida apresentaram prevalência maior da

infecção pelo HPV, porém a diferença não foi significativa. O que pode ser explicado pelo resultado obtido na questão referente à frequência do uso de preservativo, a qual mostrou que em quase sua totalidade relataram usar “às vezes” ou “nunca”. Todas as gestantes afirmaram ter utilizado anticoncepcional em algum momento da vida, sendo assim este fator de risco não pode ser avaliado. As gestantes que afirmaram serem primigestas apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV, com 29%, sendo estatisticamente significantes ($p=0,001$) com 4 vezes mais chances de adquirir a infecção pelo HPV em relação às mulheres que já engravidara, 2 ou mais vezes (Tabela 10).

Tabela 10 - Prevalência da infecção genital por HPV nas gestantes estudadas segundo fatores de risco contraceptivos e reprodutivos. Imperatriz, MA, 2012.

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		n	Freq		
Uso de preservativos					
Sim	53	10	18,9%	4,19	0,7267
Não	114	19	16,7%		
Frequência de uso de preservativos					
Nunca	114	19	16,7%	-	0,3787
s vezes	52	9	17,3		
Regularmente	1	0	0%		
Uso de anticoncepcional oral na vida					
Sim	167	29	17,4%	-	1,00
Não	0	0	0%		
Número de Gestações					
1 gestação	62	18	29%	4,02	0,001*
2 ou mais gestações	105	11	10,5%		

*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher. **Associação estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher, $p<0,05$).

De acordo com a tabela 11, em relação a histórico de DST, as mulheres que relataram não ter, apresentaram maior prevalência de HPV. Já em relação a percepção de sintomas genitais, a totalidade das mulheres afirmaram apresentar em algum momento da vida, sendo assim não foi possível realizar associações. Interessantemente, as mulheres que estavam realizando o primeiro PCCU na ocasião, apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (25%) em relação àquelas que já haviam realizado este exame anteriormente.

Tabela 11 - Prevalência da infecção genital por HPV nas gestantes estudadas segundo fatores de risco ginecológico e comportamentais. Imperatriz, MA, 2012.

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		n	Freq		
História de DST					
Sim	9	1	11,1%	0,50	1,0
Não	157	28	17,8%		
Sintomas genitais					
Sim	165	29	17,6%	-	1,0
Não	0	0	0%		
PCCU na vida					
Este é o primeiro	48	12	25%	2,00	0,1171
Outros	119	17	14,3%		

Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher.

**Associação estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher, $p < 0,05$).

6. DISCUSSÃO

A infecção genital pelo HPV é um grande problema de saúde pública, principalmente por sua estreita relação com o desenvolvimento do câncer de colo uterino. Entretanto, para que o câncer se desenvolva, há a necessidade de outros fatores, como a persistência do vírus, e isso pode ser decorrência do estado imunológico da paciente. Durante a gravidez, ocorrem várias modificações imunológicas para que a mãe não rejeite o feto semi-alogênico. Essas alterações podem contribuir para maior susceptibilidade desta mulher a infecção pelo HPV.

A prevalência geral da infecção pelo HPV em gestantes foi de 17,6%, a qual é considerada alta. A literatura demonstra alta prevalência de infecção por HPV em gestantes jovens, devido possivelmente à exposição precoce da zona de transformação aos agentes sexualmente transmissíveis. Além disso, pode estar associada às condições locais como ectopia e processos inflamatórios, propiciando o contato com o HPV e possível evolução subsequente para a neoplasia do trato genital inferior (Belda, 2009). Outro fato importante é que, durante a gravidez, há a diminuição da imunidade celular e modificação dos hormônios esteróides, que predispõe à infecção por HPV. Fato comprovado clinicamente pela observação de alta taxa de regressão das lesões após o parto (PINTO et al., 2002).

A idade é um fator importante na prevalência de infecção pelo HPV nas pacientes jovens não grávidas e grávidas (Murta et al, 2001). E os resultados obtidos nesse estudo demonstram que, ao estratificar por faixa etária, a maior prevalência da infecção por HPV ocorreu na faixa de 18 a 25 anos, decaindo com o aumento da idade. A literatura indica que a infecção pelo HPV é mais comum em mulheres jovens, sexualmente ativas com idade entre 15 e 25 anos, nessa faixa

etária o epitélio cervical, principalmente na junção escamo-colunar, encontra-se com alta atividade mitótica e metaplásica, favorecendo o aparecimento das neoplasias intra-epiteliais associadas ao HPV, pois apresenta-se imaturo e suscetível a agressões oncogênicas. (BRASIL, 1999; BACMANN et al, 2000; NONNENMACHER et al , 2002, PEDROSA , 2003; CAMPOS et al, 2005; MOSCICKI, 2005).

Ainda observa-se em literaturas que as maiores prevalências de HPV são encontradas em mulheres abaixo dos 25 anos, com progressivo decréscimo linear após essa idade, alcançando valores inferiores a 5% após os 55 anos (TRABULSI; ALTHERTUM, 2005). Acredita-se que a redução da prevalência com a elevação da idade resultaria de mudanças na vida sexual, que tornariam as mulheres menos expostas. Entretanto, muitos estudos ainda relatam queda na prevalência da infecção por HPV com o avanço da idade, mesmo em mulheres que mantêm contínua e intensa atividade sexual. O que sugere que a queda é pode ser independente do comportamento sexual e parece estar mais relacionada ao desenvolvimento de imunidade específica à infecção (KJAER et al., 2008; ZIMMERMANN et al., 2006).

Em relação à situação marital, nota-se que as gestantes solteiras apresentaram maior risco de adquirir a infecção pelo HPV que as casadas (OR= 4,03; p= 0,0046), achado diferente em estudo desenvolvido por Nonnenmacher et al (2002) e Silva et al (2006) onde constatou-se que conviver com companheiro pode não ser fator de proteção para se evitar contaminação pelo HPV, pois a atenção de mulheres casadas ou com união estável, poderia estar voltada para o uso de anticoncepcional oral com a finalidade de controle de natalidade, sendo que a condição estável poderia contribuir para a não preocupação parcial quanto ao risco de infecções. Por outro lado, a monogamia observada neste estudo está relacionada

à proteção para a infecção, comparado às mulheres que não referiram esta condição, conforme observado em outras literaturas (Giuliano, 2005). Uma possível explicação para este fato seria uma vida sexual constante pelas mulheres que apresentam uma união estável com menor exposição a diferentes parceiros sexuais.

Estudos demonstram que o baixo grau de escolaridade se apresenta como fator de risco para infecção pelo HPV (CARRET et al, 2004), porém, quanto ao grau de instrução, verificou-se que houve maior risco para essa infecção entre as gestantes que tinham o Ensino Fundamental completo ou Médio incompleto e as que terminaram o ensino médio completo, as quais apresentaram as maiores prevalências, 21,2% e 19,1%, respectivamente, o que está de acordo com estudos de Nonnenmacher et al (2002) que encontrou uma associação positiva com a doença em mulheres mais jovens com maior escolaridade quando comparadas às mulheres com nível de escolaridade inferior.

A população examinada apresentou início precoce da atividade sexual, prevalecendo a fase entre 14 e 20 anos de idade, é o que foi demonstrado na tabela 5. Antes dos 18 anos, a iniciação é considerada precoce porque a cérvix ainda não está completamente formada e os níveis hormonais estabilizados. Sanches (1999) e Martins (2006) identificam em seus estudos média e mediana de idade de 17,2 e 17, 17,5 e 18 anos respectivamente para início da atividade sexual e citam vários autores nacionais que mostram que é a faixa etária entre 15 e 18 anos a mais frequente para o início da vida sexual, e o período que ocorre a detecção máxima de alterações celulares provocadas pelo HPV em esfregaços ginecológicos de diversas populações é entre os 20 e 24 anos declinando com a idade.

Em geral, as mulheres iniciam suas vidas sexuais entre 15 e 19 anos, contudo estudos demonstram ligeira tendência das mulheres que apresentam lesões

por HPV terem iniciado atividades sexuais antes dos 14 anos (Gomes, 2003).

A educação sexual deficiente, negligenciada pelos pais, pela escola e pelo governo, propicia a formação de uma sexualidade deturpada e moldada em estereótipos apregoados pela mídia, que tem mostrado ser normal um grande número de parceiros entre os jovens e que as relações extraconjugais são uma constante, ao mesmo tempo em que falham por não associá-las à ocorrência de DST (Franco, 2000).

Quanto aos parceiros sexuais verifica-se que quanto maior o número de parceiros, maior foi a prevalências de HPV nessas mulheres. Isso também se repetiu para “número de parceiro no último ano” e “número de parceiros novo no último ano” (Tabela 5). O número de parceiros durante a vida sexual se relaciona à probabilidade de desenvolvimento de alteração intraepitelial, pois quanto maior o número de parceiros sexuais, maior a chance de apresentar sintomas de DST's e maior a possibilidade de exposição ao HPV de alto risco oncogênico. (BELDA JÚNIOR, 2000; NONNENMACHER et al , 2002; PEDROA, 2003; CARRET et al, 2004).

Vários autores apontaram aumento da incidência de lesões cervicais por HPV em mulheres cujo número de parceiros sexuais foi maior que dois, encontrando semelhança nos achados dessa população. No entanto, um fator de risco de grande relevância e de difícil verificação é o quantitativo do número de parceiras sexuais que os companheiros dessas mulheres tiveram ou têm na atualidade, e se as relações, com esses parceiros, ocorreram de forma protegida ou não.

Segundo a análise da variável comportamento sexual, observou-se que o preservativo não vem sendo utilizado nas relações sexuais, ou pelo menos não corretamente (Tabela 6).

Devido à alta incidência de DST, principalmente o HPV, que muitas vezes consiste em infecções subclínicas ou latentes, o uso de preservativo em todas as relações, mesmo que se tenha parceiro único, vem se mostrando a forma mais viável de prevenção.

Ao se estudar os métodos contraceptivos utilizados, notou-se que a maioria das gestantes havia feito uso do anticoncepcional oral alguma vez na vida. Estudo realizado com 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 (Gomes, 2003). Porém, esse fato é questionado devido ao uso de métodos contraceptivos estimular a prática sexual sem preservativo, sendo uma porta aberta às DST.

Doenças infecciosas, como as DST, constituem um forte fator de risco para lesões cervicais, contudo, o preconceito social por sua existência culmina muitas vezes no não- diagnóstico e tratamento adequado. Ao se questionar este fator ao grupo estudado, se essas já apresentaram ou não algum tipo de DST, a maioria relataram que não, podendo em geral ser por falta de conhecimento acerca do assunto.

Em relação ao número de gestações, os resultados mostraram uma diminuição da prevalência da infecção pelo HPV com a maior paridade. As primigestas apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV, com 29%, sendo estatisticamente significantes ($p=0,001$) e com 4 vezes mais chances de adquirir a infecção pelo HPV em relação às mulheres que já engravidaram 2 ou mais vezes, estando de acordo com alguns dados descritos na literatura (Morrison ET AL., 2006). No entanto, divergem dos descritos por Gopalkrishina et al. , que demonstraram uma maior prevalência na infecção pelo vírus ocorreu em mulheres com maior número de

gestações (na Índia), sendo que isso foi justificado unindo ao fato do início precoce da vida reprodutiva, pela multiparidade com curto intervalo entre os partos. Isto, segundo os autores, poderia facilitar a replicação do vírus com maior frequência e, conseqüentemente, perpetuar a infecção.

O Ministério da Saúde nas diretrizes do programa Viva Mulher estabelece que o exame de Papanicolau seja realizado anualmente por mulheres na faixa etária de 25 a 59 anos e uma vez a cada 3 anos após 2 resultados negativos consecutivos com intervalo de um ano entre eles. De acordo com a pesquisa, as mulheres que estavam realizando o primeiro PCCU na ocasião, apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (25%) em relação àquelas que já haviam realizado este exame anteriormente. Conforme a literatura, a contaminação pelo HPV e o maior risco para Câncer cervico-uterino tem grande relação com a falta de conhecimento quanto ao exame de Papanicolau e seus benefícios. Isso está diretamente associado ao baixo nível socioeconômico e baixa escolaridade, pois mulheres com mais estudos provavelmente são mais conscientes de seus direitos e têm mais poder para exigir sexo seguro(CARRET et al, 2004).

É importante o entendimento sobre os aspectos clínicos e epidemiologia da infecção genital por HPV em gestantes, pois este seria um importante passo para o desenvolvimento de estratégias para ações preventivas desta infecção e, conseqüentemente, diminuição do câncer cervical. Estudos prospectivos serão importantes para estabelecer os fatores que determinam a incidência, a dinâmica da infecção e a persistência do HPV em gestantes afim de que se possam adotar medidas preventivas que contemplem adequadamente todas as fases de vida da mulher.

Nesta pesquisa realizada com gestantes, a maioria das variáveis se

mostrou associada à infecção genital pelo HPV, estando em acordo com achados de outros estudos da literatura já mencionados; porém ainda há uma escassez de informações sobre a história obstétrica e a infecção pelo HPV, merecendo, portanto, aprofundamento dos profissionais da área no presente tema.

7. CONCLUSÕES

- A prevalência da infecção por HPV em gestantes no município de Imperatriz-MA foi de 17,6%
- A maior prevalência da infecção por HPV foi encontrada na faixa etária de 18 a 25 anos, sendo de 21,5%
- As mulheres gestantes solteiras/separadas/viúvas tiveram a maior prevalência da infecção pelo HPV (24,2%) em relação às mulheres gestantes casadas ou em união estável (7,4%)
- As mulheres que estavam gestantes pela primeira vez apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (29%) em relação às mulheres que engravidaram mais de uma vez (10,5%).

8. REFERÊNCIAS

ADAM E, BERKOVA Z, DAXNEROVA Z, ICENOGLE J, REEVES WC, KAUFMAN RH. **Papillomavirus detection**: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(2):257-64.

AYRES. R.G., SILVA, G.A. **Cervical HPV infections in Brazil**: Systematic Review. *Rev. Saúde Pública*, v. 44, n. 5, p. 963-974, 2010.

BASEMAN JG, KOUTSKY LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005; 32: 16-24. (Geller et al., 2008).

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis DST**. 4ª ed. Brasília. 2006, p. 11, 12, 86-89(a)

BASEMAN JG, KOUTSKY LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 32(suppl 1):S16-24, 2005.

BOSCH, F.X., BURCHELL, A.N., GIULIANO, A.R. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine suppl*, v.10, p.1-16, 2008.

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*. 94 (Supplement 1); S2-S21, 2006.

BRANDÃO, V.C.R.A.B., LACERDA, H.R., XIMENES, R.A.A. Frequência de Papilomavírus humano (HPV) e Chlamydia trachomatis em gestantes. *Epidemiol. Serv. Saúde*. v. 19, n. 1, 2010.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **A Situação do Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2006. p. 51-60.

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

BRASIL, Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica nº. 13. **Controle dos Cânceres do Colo do Útero e da Mama**. Brasília. 2006, p. 23-24, 45-47, 50, 58(b).

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual Técnico. Profissionais da Saúde. **Prevenção do Colo do Útero**. Brasília. 2002, p. 5, 8, 13.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: MS, 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5>. Acesso em: 09/03/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos Cânceres do Colo do Útero e da Mama**. Brasília: MS, 2006. p. 45-52. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/control_canceres_colo_uterio_mama.pdf>. Acesso em: 07/03/2011

BRASIL, Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica nº. 13. **Controle dos Cânceres do Colo do Útero e da Mama**. Brasília. 2006, p. 23-24, 45-47, 50, 58(b).

BEZERRA, Saiwori JS et al. **Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino**. DST - J bras Doenças Sex Transm. Fortaleza, CE. 2005. Disponível em: <http://www.dst.uff.br//revista17-2-2005/10-perfil%20de%20mulheres.pdf>. Acesso em: 27 set. 2011.

BELDA JÚNIOR, 2000; NONNENMACHER et al, 2002; PEDROA, 2003; CARRET et al, 2004.

BURD E. M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clin. Microbiol. Rev.** p. 1–17, 2003.

BURG S, PALEFSKY J. Human immunodeficiency virus and human papilloma virus – why HPV - induced lesions do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful. **J Transl Med**. Vol.7: 108, 2009.

CARTER, J.J. et al. Comparison of human papillomavirus types 16,18 and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J. Infectious Diseases*, v.181, p. 1911-1919, 2000).

CAMARA G, CRUZ M, VERAS V, MARTINS C. Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. **Universitas Ciências da Saúde**. Vol. 01, n.01, p. 149-158, 2003.

CAMPOS, S. **Ginecologia / Mulher HPV - papilomavírus**, 2003. Disponível em: <<http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/7471>>. Acesso em 02 de Maio de 2008, 12: 08:07.

CARVALHO, C.M.D. **O vírus do papiloma humano e o cancro do colo do útero: um estudo observacional entre a citologia em meio líquido e o teste de detecção de HPV por PCR**. 2009. 96f. Dissertação (Mestrado em Oncologia). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto. Porto. Portugal.

CARRET, Maria Laura Vidal et al. Sintomas de doenças sexualmente transmissíveis em adultos: prevalência e fatores de risco. **Rev. Saúde Pública** [online]. 2004, vol.38, n.1, pp. 76-84. ISSN 0034-8910.

CASTELLSAGUÉ X, Muñoz N. Chapter 3 : Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; 31:20-8.

CAMPBELL, U. **Nova vacina contra HPV**, fonte: correio Brasiliense, 2008. Disponível em: <<http://www.gaparp.org.br>>. Acesso em 07 de Junho de 2008, 19:04:25.

CAMPOS, S. **Ginecologia / Mulher HPV - papilomavírus**, 2003. Disponível em: <<http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/7471> >. Acesso em 02 de Maio de 2008, 12: 08:07.

CASTRO, Therezita M.P.P.G.; DUARTE, Maria Luisa. Condiloma lingual: a case report relato de caso clínico. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** São Paulo, v. 70, n. 4, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992004000400021&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 06 Jul 2008. doi: 10.1590/S0034-72992004000400021.

CASTLLSAGUÉ, X., et al. **for the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group**. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. *The New England Journal of Medicine*, v.346, p.1105-1112, 2002.

CAVALCANTI, S.M.B., CARESTIATO, F.N. Infecções causadas pelos Papilomavírus humanos: atualização sobre aspectos virológicos, epidemiológicos e diagnóstico. **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 18(1): 73-79, 2006.

COOPER, G., GILBERT, K., GREIDINGER, E., et al. Recent advances and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease. **Cien Saude colet**, v.14, n.5, p.1865-76, 2009.

COSTA, L. J.; SILVEIRA, F. R. X.; BATISTA, J. M.; BIRMAN, E. G. **Human papilloma vírus**: its association with epithelial proliferative lesions. *Braz. Dent. J.* v. 5, n. 1, p. 5-10. 1994.

DOBO, C., OSHIMA, C.T.F., GIANNOTTI FILHO, O. Expressão de p53 em lesões do trato genital feminino associadas ao HPV. **Jornal Brasileiro de Patologia**, v. 39, p.59, 2003.

DÔRES, G. B. TAROMARU, E. K. BONOMI, C. G.; LONGATTO-FILHO, A.; GILLI, N. P.; MATSUBA, S.; FOCCHI, J. **Determinação da Infecção do Papilomavírus 28 Humano por Captura Híbrida II**: correlação com achados morfológicos. *DST – J Brás Doenças Sex Transm.* 17(4): 255-258, 2005.

DYSON, N., HOWLEY, P.M., MUNGER, K., HARLOW, E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. **Science**, v. 243, p. 934-37,1989.

EDWARDS, R.P., KUYKENDALL, K., CROWLEY-NOWICK, P., PARTRIDGE, E.E., SHINGLETON, H.M., MESTECKY, J. T lymphocytes infiltrating advanced grades of cervical neoplasia. CD8-positive cells are recruited to invasion. **Cancer Res**, v. 76, p.1411-1415, 1995.

ELUF-NETO, J., BOOTH, M., MUÑOZ, N. BOSCH, F.X, MEIJER, C.J., WALBOOMERS, J.M. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. **Br. J. Cancer**, v. 69, n.1, p. 114-119, 1994.

FRANCO EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. **Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer.** *J Infect Dis.* 2000;180(5):1415-23.

FERNANDES, J.V., MEISSNER, R.V., CARVALHO, M.G.F, et al. Prevalence of human papillomavirus in archival samples obtained from patients with cervical pre-malignant and malignant lesions from Northeast Brazil. **BMC Research Notes**, v.96, n.3, 2010.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Projetos Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. **Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento**, 2002, p. 4, 6-9, 12. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/079.pdf>. Acesso em 07 de Abril de 2008, 22: 39:15.

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.

GAMARRA, C.J., VALENTE, J.G., SILVA, G.A. Correction for reported cervical cancer mortality data in Brazil, 1996-2005. **Rev Saúde Pública**, v.44, n.4, p. 629-638, 2010.

GIULIANO AR, Papenfus M, Abrahamsen M, Denman C, Zapien JG, Henze JLN, et al. Human papillomavirus infection at the United States-Mexico border. *Cancer Epidemiol Biomarkrs & Prev.* 2001; 10:1129-36.

GIULIANO AR, Papenfuss MR, Denman CA, **Guernsey de Zapien J, Abrahamsen M, Hunter JB.** Human papillomavirus prevalence at the USA - Mexico Border among women 40 years of age and older. *Int J STD AIDS.* 2005;16(3):247-51.

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

GOPALKRISHINA V, Aggarwal N, Malhotra VL, **Chlamydia trachomatis and human papilomavirus infection in Indian women with sexually transmitted diseases and cervical precancerous and cancerous lesions.** *Clin Microbiol Infect* 2002 Feb; 6(2):88-93.

GREEN J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M, et al. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J*

Cancer.2003; 88: 1713-20).

GRM, H.S., BERGANT, M., BANKS, L. Humam papillomavirus infection. **Indian J Med Res**, p. 277-285, 2009.

GROWDON, W.B., DEL CARMEN, M. Human Papillomavirus- Related Gynecologic Neoplasms: Screening and Prevention. **Reviews in obstetrics & Gynecology**, v.1, n.4, p.154 -161, 2008.

HANDSFIELD, H.H.: Clinical presentation and natural course of anogenital warts. *Am J Med.*:102(5A):16-20, 1997.

HAWLEY-NELSON, P., VOUSDEN, K.H., HUBBERT, N.L, LOWRY, D.R., SCHILLER, J.T. HPV16 E6 and E7 proteins cooperate to immortalize human foreskin keratinocytes. **EMBO J**, v. 8, p. 3905-3910, 1989.

HERNÁNDEZ-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E, Hernández-Ávila M, Salmerón J. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex Transm Dis.* 2005;32(10):613-8.

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

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas. Estimativa 2010 da incidência do câncer no Brasil. **Instituto Nacional do Câncer/ Ministério da Saúde**, Rio de Janeiro, 2009.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Prevenção do câncer de colo do útero: normas e recomendações do INCA. **Rev. Bras. cancerol**, Rio de Janeiro, v.49, n.4, p.205-205, 2003.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. **HPV - Perguntas e respostas mais frequentes.** [2009] Disponível em: <www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=327#comosao > acesso em 17 de fevereiro de 2012 INCA (2009)

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Programa Nacional de Combate do Câncer do Colo de Útero- Viva Mulher. INCA, 2003. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=327.

INFORMATIVO ABRIL / 2005. **Papilomavirus Humano HPV**, Ano I – Edição I – Volume II. Disponível em: < <http://saocamilolab.com.br/wp-content/uploads/2008/01/laboratorio-sao-camilo-informes-cientificos-papilomavirus-humano-hpv.pdf> >. Acessado em 23 de Abril de 2008, 10: 23 :30.

JALIL EM, Duarte G, El Beitune P, Simões RT, Melli PPS, Quintana SM. High prevalence of human papillomavirus infection among Brazilian pregnant women with and without human immunodeficiency virus type 1. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;2009:485423

KANG, I., PARK, S.H. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. **Curr Opin Rheumatol**, v.15, p.528-534, 2003.

KOUTSKY LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection Am J Med. 1997, 102: 3-8.

KOUTSKY LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988; 10:122-163.

LAZCANO - Ponce E, Herrero R, Munoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican Women with normal cervical cytology. *Int J Cancer*. 2001a 91:412-20.

LONGWORTH, M. S., LAIMINS, L. A. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 68, n.2, p. 362-372, 2004.

MACHADO, P. R. L., CARVALHO, L., ARAÚJO, M. I. A. S., CARVALHO, E.M. mecanismos de resposta imune às infecções. **An bras Dermatol**, v.79, n.6, p. 647-664, 2004.

MARANA, H. R. C.; DUARTE, G.; QUINTANA, S. M. et al. Fatores de risco para recidiva após de lesões provocadas pelo HPV no trato genital feminino. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p.201-205, 1999.

MENDONÇA, S., AZEVEDO, G. Cancer in the female population in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 67, n. 1, p. 68-75, 1993.

MOSCICKI AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females . *JAMA*. 2001; 285: 2995-3002.

MOODY, C.A.; LAIMINS, L. A. Human papillomavirus oncoproteins: Pathways to transformation. *Nature*, v.10, p.550-560, 2010. MOODY e LAIMINS, 2010.

MOLANO M ,Posso H, Weiderpass E, van de Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al. HPV Study. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombia women with normal cytology. *Br J Cancer*. 2002 Jul 29; 87: 324-33.

MOLANO M, Van den Brule AJC, Posso H, Weiderpass E, Ronderos M, Franceschi S et al. Low grade squamous intra-epithelial lesions and human papillomavirus infection in Colombian women. *British J Cancer* 2002; 87: 1417-1421. Molano et al., 2002.

MOODY, C.A., LAIMINS, L.A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nature reviews**, v.10, p. 550-560, 2010.

MORENO V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al.

International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Efect of oral Contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case- control study. *Lancet*. 2002; 359:1085-92.

MORRISON, E.A .B; GAMMON, M.D; GOLDGERG, G.L. et al. Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 54: 125-130, 2006.

MÜNGER, K., BALDWIN, A., HAYAKAWA, E.H., et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. **Journal of Virology**, v. 78, n. 21, p. 11451-11460, 2004.

MURTA, E.F.C., FRANCA, H.G.F., CARNEIRO, M.C., CAETANO, M.S.S.G., ADAD, S.J., SOUZA, M.A.H. Câncer de colo uterino: Correlação com Início da Atividade Sexual e Paridade. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 21, n. 9, p. 555-559, 1999.

MURTA, Eddie Fernando Candido; SOUZA, Maria Azniv Hazarabedian de; ADAD, Sheila Jorge and ARAUJO JUNIOR, Edward. Infecção pelo papilomavírus humano durante a gravidez: relação com achados citológicos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** [online]. 2001, vol.23, n.6, pp. 377-382. ISSN 0100-7203.

MURTA, G.F. **Saberes e Práticas: Guia para ensino e aprendizado de enfermagem** – 4ª. ed. Ver e ampl. – São Caetano do Sul: Difusão Editora, 2008, p. 415-416.

NADAL, L. R. M; NADAL, S. R. Doenças Sexualmente Transmissíveis. **Indicações da Vacina Contra o HPV**. *Rev bras.coloproctol.vol.28 no.1 Rio de Janeiro Jan/Mar. 2008*, p. 124, 125. Disponível em: < http://www.sbcp.org.br/pdfs/28_1/19.pdf>. Acesso em 01 de Agosto de 2008, 24: 00:10.

NAUD, P.S.V.; BRUM, S. S.; HUNSCHE, A.; HUA, C.H.O.U.K; VALIN, M.B.B.; JUNGBLUT, S.; CATALAN, F. Correlação entre citologia, colposcopia, histologia e tipagem viral em lesões precursoras do câncer de cérvix uterina na infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). *Rev. AMRIGS* 1997;38(1):18-22.

NATH, R., MANT, C., LUXTON, J., et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. **Arthritis Rheum**, v.57, n.4, p.619-625, 2007.

NORONHA, V., MELLO, W., VILLA, L.L., BRITO, A., MACEDO, R., BISI,F., MOTA, R., SASSAMOTO, K., MONTEIRO, T., LINHARES, A. Papilomavírus humano associado a lesões de cérvix uterina. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 32, n.3, p. 235-240, 1999.

NONNENMACHER B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papiloma humano por biologia molecular em mulheres assintomática. *Rev saúde pública*. 2002 Feb ; 36 (1): 95-100.

NUNES, J., KOIFMAN, R.J., M, I.E., et al. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Pará, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1262-1268, 2004.

OLIVEIRA, M. D. C. **Vacina contra o câncer do colo do útero HPV**, 2008. Disponível em: < http://www.imunity.com.br/artigo_vacinahpv.html >. Acesso em 08 de Junho de 2008, 16: 50:05.

PALO, D.G. et al. **Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior**, 2ª. ed. Editora Médica e Científica Ltda, 1996, p. 23, 27, 31, 125, 128, 129, 133, 134, 137-139.

PASSOS MRL, Barreto NA, Varella RQ et al. Estudo comparativo da eficácia de esquema oral, vaginal e oral e vaginal combinados para tratamento de vulvovaginites. *RBM - Rev Bras Méd* 2006; 63(3): 163-173. (PASSOS, 2006).

PIATO, S. Tratado de Ginecologia: neoplasias genitais malignas e gravidez. 2.ed. São Paulo: Artes médicas , 2002).

PINTO, P. A. **Co-Fatores do HPV na Oncogênese Cervical**, Revista da associação Médica Brasileira 2002: 48 (1): 73-76. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v48n1/a33v48n1.pdf>>. Acesso em 03 de Maio de 2008, 12: 30:30.

PINTO, A. P.; BAGGIO, H. C. C.; GUEDES, G. B. Sexually transmitted viral diseases in women: clinical and epidemiological aspects and advances in laboratory diagnosis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 9, no. 3, p. 241-250, 2005.

PURANEN, M.; YILISKOSK. M.H.; SAARKOSKI, S. V.; SIRJANEN, K.J.; S.M . Exposure of na infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol*, v. 176, p. 1039-45, 1997.

RAMA, C. H. et al. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do papanicolau em adolescentes e mulheres jovens. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 43-47, 2006.

RAMA, C. H. et al. **Detecção Sorológica de Anti-HPV 16 e 18 e sua Associação com os achados do papanicolau em adolescentes e mulheres jovens**. Ver *Assoc Med Bras* 2006; 52(1): 43, 45, 46. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v52n1/a21v52n1.pdf> >. Acesso em 12 de Abril de 2008, 20:29 :30.

PEREIRA, S.M.M., UTAGAWA, M.L., MAEDA, M.Y.S. et al. Implantação do teste de captura de híbridos no Instituto Adolfo Lutz. **Bol Inst Adolfo Lutz**, v.13, n.1, 2003.

RABELO-SANTOS, S.H., VILLA, L.L., SOBRINHO, J.P., AMARAL, R.G., MAGALHÃES, A.V. Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiânia, Brazil. **Mem. Inst.Oswaldo Cruz**, v. 98, n.2, p.181-184, 2003.

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

ROBBINS, S.L. et al. **Patologia: bases patológicas das doenças.** 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1592, 2005.

ROBBINS SL, Cotran RS, Kumar V. Patologia estrutural e funcional. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2005.

ROSA MI, Fachel JM, Rosa DD, Medeiros LR, Ignansi CN, Bozetti MC. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;199(6):617.e1-7.

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

ROSA, M.I., MEDEIROS, L.R., ROSA, D.D., et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 953-96, 2009

ROSA, M.I., MEDEIROS, L.R., ROSA, D.D., MARY CLARISSE BOZZETI, M.C., SILVA, F.R., SILVA, B.R. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cad. Saúde Pública.** 25 (5): 953-964, mai. 2009.

ROSENBLATT C. et al. **HPV na prática clínica.** São Paulo Atheneu, 2005.

ROUSSEAU MC, Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Termini L, Prado JM et al. Accumulative caso control study of risk factor profiles for oncogenic and nononcogenic cervical hpv infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 2000;9: 469-76).

SANCHES KRB, 1999. A AIDS e as mulheres jovens: uma questão de vulnerabilidade [doutorado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública; 1999. Disponível em: [http://portalteses.cictfiocruz.br/Sanches \(1999\).](http://portalteses.cictfiocruz.br/Sanches (1999).)

SANJOSÉ S., DIAZ M., CASTELLSAGUÉ X., CLIFFORD G., BRUNI L., MUÑOS N. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **Lancet Infect Dis.** 7 (7): 453-9, 2007.

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

SELVAKUMAR, R., BORENSTIEN, L. A., LIN, Y-L., AHMED, R., WETTSTEIN, F.O. 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.

SHEPHERD, L.J., BRYSON, S.C. Human papillomavirus lessons from history and challenges for the future. **J Obstet Gynaecol**, v.30, n.11, p. 1025-1033, 2008.

SHIELDS TS, Brinton LA, Burk RD, Wang SS, Weinstein SJ, Ziegler RG, et al. A Case-control study of risk factors for invasive cervical cancer among U.S. women exposed to oncogenic types of Human papillomavirus. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2004; 13(10): 1574-1582.

SILVA T.T., GUIMARÃES M.L., BARBOSA M.I.C., PINHEIRO M.F.G., MAIA A.F. Identificação de tipos de papilomavirus e de outros fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**; 28(5): 285-91, 2006.

SILVA, R.J.C. **Prevalência da infecção pelo HPV em homens soropositivos para HIV e homens parceiros de mulheres com infecção pelo HPV**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2006 (Tese de mestrado).

SILVA, T.T. *et al.* Identificação de tipos de papilomavirus e de outros fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v.28, n.5, 2006.

SOUTHERN, S.A., HERRINGTON, C.S. Disruption of cell cycle control by human papillomavirus with special reference to cervical carcinoma. **International Journal of Gynecological Cancer**, v.10, p. 263-74, 2000.

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

SMITH, E. M.; RITCHIE, J. M.; SUMMERSGILL, K. F.; KLUSSMAN, J. P.; LEE, J. H.; WANG, D.; HAUGEN, T. H.; TUREK, L. P. Age, sexual behaviour and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. **Int J Cancer**. V. 108, n. 5, p. 766-772. Feb. 2004.

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

SZOSTEK, S., KLIMEK, M., ZAWILINSKAI, B., KOSZ-VNENCHAK, M. Genotype-specific human papillomavirus detection in cervical smears. **Acta Biochimica Polonica**, v.55, n.4, p.687- 692, 2008.

TAM, L., CHAN, A.Y.K., CHAN, P.K.S., *et al.* Increased Prevalence of Squamous Intraepithelial Lesions in Systemic Lupus Erythematosus. Association With Human Papillomavirus Infection. **Arthritis Rheum**, v.50, n.11, p.3619-3625, 2004.

TAKAKUWA K, Mitisui T, Iashita M, Kobayashi I, Suzuki A, Oda T, et al. Studies on the prevalence of human papillomavirus in pregnant women in japan. **J Perinat Med**. 2006;34: 77-9.

THOMAS M., BANKS L. Human papillomavirus (HPV) E6 interactions with bak are conserved amongst e6 proteins from high and low risk HPV types. **Journal of**

General Virology. 80, 1513–1517, 1999.

TSUKUI, T., HILDESHEIM, A., SCHIFFMAN, M.H., LUCCI, J., CONTOIS, D.,LAWLER, P., RUSH, B.B., LORINCZ, A.T., COMGAN, A., CARBONE, D.P., SCOTT, D.R., HOUGHTEN, R.A., BERZOFSKY, J.A. IL-2 production by peripheral lymphocytes in response to human papillomavirus-derived peptides: correlation with cervical pathology. **Cancer Res**, v. 56, p.3967-3974, 1996.

VALDIVIA, I.M.L., AGUAYO F.G., PRUYAS, M.A., et al. Genotipos de virus papiloma humano (VPH) en pacientes con cáncer cervico-uterino en un hospital público una clinica privada de Santiago, Chile. **Rev. Chil. Infect**, v.27, n.1, p.11- 16, 2010.

VILLA LL. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in youngwomen: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.

VILLA LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in youngwomen: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2006;6(5):271-8.

VILLA LL. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv Cancer Res* 1997; 71:321-341. (Bozzetti MC, 2011).

ZHENG, Z., BAKER, C.C., Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. **NIH Public access- author manuscript**, v.11, p. 2286-2302, 2006.

ZIMMERMAN RK. HPV vaccine and its recommendations, 2007. *Vaccines Across the Life Span.* A supplement to the *Journal of Family Practice.* 2007 Feb; 56(2): S1-S5. ZIMMERMMANN et al., 2008a.

ZUR HAUSEN, H. & DE VILLIERS, E.M. *Human Papillomaviruses.* Annu. Rev. Microbiol. 48: 427- 47, 1994.

ANEXO 1



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 031/2011-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO GENITAL PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM GESTANTES ADOLESCENTES DO MUNICÍPIO DE IMPERATRIZ, MARANHÃO
3. **Pesquisador Responsável:** Graciene Pereira de Souza.
4. **Instituição / Unidade:**UFPA/NMT/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, 28 de junho de 2011.


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

Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do Comitê de Ética

Apêndice I:
FICHA DE LEVANTAMENTO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO

1 Data de coleta: _____/_____/_____

2 Citologia/Registro: _____

3 Idade: _____ anos

4 Estado civil atual:

- Solteira Casada/Companheiro
 Separada/Divorciada Viúva

5 Escolaridade:

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

6 Tabagismo

6.1 Já fumou cigarros na vida?

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

6.2 Fuma cigarros atualmente?

- Não. Com que idade parou: _____ ou NL
 Sim

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

_____ por dia **ou** _____ por semana ou NL

7 Etilismo

7.1 Já consumiu bebidas alcoólicas na vida?

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

7.2 Consome bebida alcoólica atualmente?

- Não. Com que idade parou:_____ ou NL
 Sim

7.3 com que freqüência você usa/usava bebida alcoólica?

- Todo dia
 5 a 6 dias na semana
 3 a 4 dias na semana
 1 a 2 dias na semana
 3 a 4 dias no mês
 1 a 2 dias no mês
 Menos de uma vez no mês
 Não lembro

8 História sexual

8.1 Freqüência de **relações sexuais** ou contato de genital com genital:

Número de vezes por semana:_____ OU

Número de vezes por mês:_____ OU

Número de vezes por ano:_____ OU

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

8.2 Idade da primeira relação sexual:_____anos/ NL

8.3 Número de parceiros sexuais **na vida**:_____/ NL

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

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

9 História anticoncepcional

9.1 Já utilizou anticoncepcionais orais (pílula) na vida?

- Não (se **não**, ir para a pergunta **9.3**)
 Sim. Com que idade iniciou:_____ ou NL

9.2 Ainda utiliza anticoncepcionais orais (pílula) atualmente?

- Não. Com que idade parou:_____ ou NL
 Sim

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

- Não Sim

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

- Em todas as relações sexuais Às vezes

10 Reprodução

10.1 Número de G:_____P:_____A:_____

10.2 Idade da 1ª gestação:_____anos

11 História ginecológica

11.1 Nº de exames de PCCU (preventivos) na vida?

- Este é o primeiro
 2 a 3 vezes
 4 a 5 vezes
 6 a 10 vezes
 Mais de 10 vezes

Apêndice II

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Aspectos Clínicos, Epidemiológicos Da Infecção Genital Pelo Papilomavírus Humano Em Gestantes do Município De Imperatriz, Maranhão

O HPV é considerado um dos agentes causadores do câncer cervical. Em cerca de 95% dos casos de câncer cervical, ele esta presente. Em cerca de 95% dos casos de câncer cervical, o vírus é encontrado quando a mulher esta grávida, aumenta o risco de infecção por HPV e assim, aumenta a possibilidade de desenvolver o câncer. Com isso, este projeto se dedica a avaliar a presença do HPV em mulheres grávidas na população do município de Imperatriz. Esta região apresenta grande desenvolvimento principalmente pelas grandes empresas na região, 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 pesquisa do HPV. Sem a necessidade de qualquer outra intervenção.

Se você tiver qualquer pergunta sobre este estudo ou riscos, você pode entrar em contato com a Enfermeira Graciene Pereira de Sousa, telefone 81226204. 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 "Aspectos Clínicos, Epidemiológicos Da Infecção Genital Pelo Papilomavírus Humano Em Gestantes Adolescentes Do Município De Imperatriz, Maranhão".

Eu discuti com a Enfermeira Graciene Pereira de Sousa 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__

Responsável

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__