



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

**MARIA MÔNICA MACHADO DE AGUIAR LIMA**

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO  
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES DA POPULAÇÃO URBANA E  
RIBEIRINHA NO MUNICÍPIO DE SANTARÉM-PARÁ**

**SANTARÉM  
2013**

MARIA MÔNICA MACHADO DE AGUIAR LIMA

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO  
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES DA POPULAÇÃO URBANA E  
RIBEIRINHA NO MUNICÍPIO DE SANTARÉM-PARÁ**

Dissertação de Mestrado, apresentado a  
Universidade Federal do Pará – Núcleo de  
Medicina Tropical, para obtenção do título de  
Mestre sob a orientação da Professora Doutora  
Hellen Thais Fuzii.

SANTARÉM  
2013

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**Biblioteca Prof. José Maria Araújo da UEPA, Santarém – PA**

---

Lima, Maria Mônica Machado de Aguiar

Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres da população urbana e ribeirinha no município de Santarém-pa / Maria Mônica Machado de Aguiar Lima; orientador, Hellen Thais Fuzii, Santarém-Pa, 2013.

70 p.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Pará/ Universidade Federal do Pará, Mestrado em Medicina Tropical/ Santarém-PA, 2012.

1. Papilomavírus Humano 2. Câncer 3. Epidemiologia I. Título

CDD 614.4

---

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por ter me dado vida, força e energia para realizar meu sonho do mestrado;

A toda minha família que me apoiou e me deu tranquilidade para que eu pudesse realizar meus estudos;

À Dra. Hellen Thais Fuzii, minha orientadora, por ter me ajudado a superar grandes desafios, pela sua competência em transmitir com sabedoria os conhecimentos que fundamentaram essa dissertação, pelo estímulo, alegria e confiança em mim depositados;

Aos professores do NMT/UFPA, pelos ensinamentos recebidos;

Aos meus colegas de aula, pelos tantos bons momentos em aula que passamos juntos;

A equipe do Laboratório de Imunopatologia do NMT/UFPA, pelo apoio e compreensão, principalmente a Marizele Viana de Aragão Araújo e George Alberto da Silva Dias, pela paciência, amizade e carinho nos dias que estive no laboratório;

Aos meus amigos pela compreensão e apoio.

## LISTA DE TABELAS

1- Características sócio demográfica das mulheres da população Urbana e Ribeirinha no município de Santarém-Pará, no ano de 2012.....	34
2- Proporção de mulheres que usam álcool e tabagismo na população Urbana e Ribeirinha no município de Santarém-Pará, no ano de 2012.....	35
3- Características de comportamento sexual em mulheres da população Urbana e Ribeirinha no município de Santarém-Pará, no ano de 2012.....	37
4- Características comportamentais e história obstétrica em mulheres da população Urbana e Ribeirinha no município de Santarém-Pará, no ano de 2012.....	38
5- Distribuição de números de PCCU realizados na vida em mulheres da população Urbana e Ribeirinha no município de Santarém-Pará, no ano de 2012.....	39
6- Características sócio demográficas das mulheres da população Urbana, diagnosticada e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, no ano de 2012.....	40
7- Características relacionadas ao tabagismo e consumo de álcool em mulheres da população Urbana, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, no ano de 2012.....	41
8- Características relacionada a coitarca, nº de parceiros sexuais durante a vida, no último ano e novos no último ano em mulheres da população Urbana, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, no ano de 2012.....	42
9- Características relacionadas ao uso de preservativo e anticoncepcional oral, número de gestações e citologia em mulheres da população Urbana, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, no ano de 2012.....	43
10- Características sócio demográficas em mulheres da população Ribeirinha, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, no ano de 2012.....	44
11- Características relacionadas ao tabagismo e consumo de álcool em mulheres da população Ribeirinha, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, o ano de 2012.....	45
12- Características relacionadas a coitarca, nº de parceiros sexuais durante a vida, no último e novos no último ano em mulheres da população Ribeirinha diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, no ano de 2012.....	46
13- Características relacionadas ao uso de preservativo e anticoncepcional oral, número de gestações e citologia em mulheres da população Ribeirinha, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, no ano 2012.....	47

## LISTA DE FIGURA

Figura 1- Etapas do ciclo celular do HPV.....	23
Figura 2. Inativação indireta do p.53 .....	24
Figura 3. Gel de agarose.....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μL- Microlitro  
ATP- Adenosina Trifosfato  
CC- Carcinoma Cervical  
CC- Câncer do Colo do Útero  
CEP- Comitê de Ética em Pesquisa  
CRSM- Centro de Referência Saúde da Mulher  
DFX- Ge Health Care  
DNA- Ácido desoxirribonucleico  
DST- Doença Sexualmente Transmissível  
E- Sigla em inglês para EARLY  
E1- Glicoproteína 1 do envelope  
E2- Glicoproteína 2 do envelope  
E4- Glicoproteína 4 do envelope  
E5- Glicoproteína 5 do envelope  
E6- Glicoproteína 6 do envelope  
E6-AP- Proteína associada a E6  
E7- Glicoproteína 7 do envelope  
E8- Glicoproteína 8 do envelope  
H- Histona  
HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana  
HPV- Papilomavírus Humano  
HSIL- lesão intraepitelial escamosa de alto grau  
INCA- Instituto Nacional do Câncer  
L- Sigla em inglês para LATER  
L1- Glicoproteína do capsídeo 1  
L2- Glicoproteína do capsídeo 2  
LCR- Longa região de controle (long control region)  
LSIL- Lesão intraepitelial escamoso de baixo grau  
MS- Ministério da Saúde  
ng- Nanograma  
NIC- Neoplasia Intraepitelial Cervical  
nM- Nanômetro  
NMT- Núcleo de Medicina Tropical  
OMS- Organização Mundial de Saúde  
ORF- Fase aberta de leitura  
P53- Proteína 53  
PBS- Phosphate Buffer Saline (solução salina tamponada com fosfato)  
PCCU- Prevenção do câncer do colo do útero  
PCR- Sigla em inglês para Reação em Cadeia da Polimerase  
pRb- Proteína do Retinoblastoma  
SEMSA- Secretaria Municipal de Saúde de Santarém  
TBE- Tris-ácido bórico  
TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
UEASBA- Unidade de Ensino e Assistência em Saúde do Baixo Amazonas  
UEPA- Universidade do Estado do Pará  
UFPA - Universidade Federal do Pará

“O mundo está nas mãos daqueles que tem a coragem de sonhar e de correr o risco de viver seus sonhos.”

(Paulo Coelho)



## RESUMO

O papiloma vírus humano (HPV) é um vírus que infecta a pele e a mucosa. Está associado ao câncer do colo do útero, por aumentar a probabilidade deste acontecer, mas paralelo a este, outros fatores comportamentais de risco devem ser averiguados. Tendo como foco a investigação da prevalência e os aspectos clínicos epidemiológicos da infecção genital pelo HPV em mulheres de população Urbana e Ribeirinha do município de Santarém-Pará, foi realizado um estudo comparativo, observacional, descritivo e analítico, do tipo transversal, onde houve a seleção de 511 mulheres, sendo 391 mulheres da população Urbana ( $38,54 \pm 11,4$  anos de idade) e 120 da população Ribeirinha ( $37,2 \pm 11,7$  anos de idade). Para a coleta de dados, realizou-se uma entrevista contendo informações acerca dos fatores que podem estar associados à prevalência de HPV e câncer cervical, além de uma coleta de material biológico que foi analisado através da citologia oncótica, isolamento do DNA e PCR. A tabulação dos dados foi realizada no programa *Excel* e a análise estatística no aplicativo Bioestat 5.0<sup>®</sup>. Verificou-se uma baixa prevalência do HPV, comparando-se com resultados de pesquisas de outras regiões. Notou-se homogeneidade dos resultados das mulheres de ambas as populações, divergindo apenas nos tópicos escolaridade, tabagismo atual, número de parceiros sexuais durante a vida e uso de anticoncepcional oral durante a vida. Conclui-se que, apesar da localização geográfica, não há para o município de Santarém uma grande mudança no perfil das mulheres entre dados encontrados na população urbana e na população ribeirinha quanto à epidemiologia do HPV.

**Palavras chaves:** Papiloma vírus humano, câncer do colo do útero, epidemiologia.

## ABSTRACT

The human papilloma virus (HPV) is a virus that infects the skin and mucosa and is associated with cancer of the cervix, by increasing the likelihood of this happening, but parallel to this, other behavioral risk factors should be investigated. Focusing research on the prevalence and the clinical epidemiology of genital infection by HPV in women of urban and riverside municipality of Santarém-Para State proposed a comparative study to be observational, descriptive and analytical, transversal, where there was a selection of 511 women, with 391 women ( $38.54 \pm 11.4$  years) and 120 for Urban sample comprised the sample riverfront ( $37.2 \pm 11.7$  years). For data collection an interview was conducted, containing information about the factors that may be associated with the incidence of HPV and cervical cancer, plus a collection of biological material that was analyzed by cytology, DNA isolation and PCR. The analysis of these data was performed using the tab in excel and subsequent treatment through statistical software Bioestat 5.0, with the results a low prevalence of HPV compared with surveys from other regions, and homogeneity of results between urban and riverside, differing only in the topics of education, smoking status, number of sexual partners during their lifetime, and oral contraceptive used during life. Concluding that despite geographical location, there is for the municipality of Santarém a big change in the profile of woman between data found in the urban area and the waterfront on the epidemiology of HPV.

**Key words:** human papillomavirus, cervical cancer, epidemiology.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>15</b>
<b>3 OBJETIVOS DO ESTUDO.....</b>	<b>17</b>
3.1 GERAL.....	17
3.2 ESPECÍFICO.....	17
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>18</b>
4.1 PAPILOMA VÍRUS HUMANO E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.....	18
4.2 BIOLOGIA DO HPV.....	20
4.3 CICLO VIRAL DO HPV.....	22
4.4 EPIDEMIOLOGIA DO HPV.....	25
<b>5 METODOLOGIA.....</b>	<b>27</b>
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	27
5.2 CENÁRIO DA PESQUISA.....	27
5.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	28
5.3.1 Critério de inclusão.....	28
5.3.2 Critério da exclusão.....	29
5.4 ETAPA DO ESTUDO.....	29
5.5 COLETAS DE DADOS.....	30
5.5.1 A entrevista estruturada.....	30
5.5.2 Coleta de material biológico.....	31
5.6 ANÁLISE DE MATERIAL BIOLÓGICO.....	32
5.6.1 Citologia oncótica.....	32
5.6.2 Isolamento de DNA.....	32
5.6.3 PCR para detecção do HPV.....	33
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
5.8 PROCEDIMENTOS ETICOS.....	34
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
7.1 POPULAÇÃO URBANA.....	50
7.2 POPULAÇÃO RIBEIRINHA.....	53
<b>8 CONCLUSÃO.....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>

**APENDICE**  
**ANEXO**

**61**  
**68**

## 1. INTRODUÇÃO

Assim como ocorre no cenário mundial, o Brasil também passa por um período de grandes transformações, com mudanças estruturais importantes, em consequência do aumento progressivo da longevidade, da esperança de vida e também da predominância das doenças crônicas degenerativas (MARTINS *et al.*, 2008). Dentre esses agravos, destacam-se as neoplasias malignas, pelos elevados coeficientes de incidência e de mortalidade, da excessiva carga social da doença e do alto custo do tratamento (BOING *et al.*, 2007).

No Brasil, o câncer encontra-se entre as principais causas de morte nas estatísticas de mortalidade do país, outras de grande incidência são as doenças do aparelho circulatório, causas externas como acidentes automobilísticos, doenças do aparelho respiratório, doenças infecciosas e parasitárias, e afecções na primeira fase da infância (Ministério da Saúde, 2002a). O Sul e o Sudeste apresentam um perfil epidemiológico do câncer que é similar a alguns países desenvolvidos com maior incidência dos cânceres de mama, próstata e cólon e reto. No entanto, as regiões Norte e Nordeste apresentam um padrão mais próximo aos países em desenvolvimento, com incidências mais elevadas de tumores geralmente associados à pobreza: colo do útero, estômago e cavidade oral (Ministério da Saúde, 2002a; Ministério da Saúde, 2009a).

O câncer do colo do útero, dentre essas neoplasias, é considerado um problema de saúde pública no mundo, responsável anualmente pela morte de cerca de 274.000 mulheres em todo o mundo (PARKIN *et al.*, 2005), sendo mais agravante em países em desenvolvimento. Nas Américas, o câncer cervical é o segundo mais frequente entre as mulheres de 15 a 44 anos, com grande variação na sua incidência: enquanto países como Estados Unidos e Canadá apresentam anualmente cerca de 7,7 novos casos por 100.000 mulheres, no Haiti, esse valor é cerca de dez vezes superior (87,3/100.000) (WHO, 2011).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde o fator etiológico mais relacionado ao câncer de colo uterino é o HPV. Este por sua vez, pode ser dividido em dois grupos, de acordo com o seu potencial de oncogenicidade, de baixo risco e de alto risco oncogênico (BRASIL, 2006). Os HPVs de baixo risco quase nunca são

encontrados em cânceres invasivos, enquanto os de alto risco são os mais frequentemente associados a esses tumores. Os principais representantes dos HPVs classificados como de baixo risco, estão associados às infecções benignas do trato genital como o condiloma acuminado ou plano e Lesões intra-epiteliais de baixo grau, são os tipos 6, 11, 42, 43 e 44. Os tipos de alto risco possuem uma alta correlação com as lesões intra-epiteliais de alto grau e carcinomas do colo uterino, da vulva, do ânus e do pênis (raro), são os tipos de HPV 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68,73 e 82 (ZAMPIROLO, MERLIN, MENEZES, 2007).

A infecção persistente com um dos 15 tipos de papilomavírus humano (HPV) é necessária para o desenvolvimento do câncer cervical e seu precursor imediato, neoplasia intraepitelial cervical grau 3 (NIC 3). No entanto, a infecção pelo HPV não é uma causa suficiente de câncer cervical, os co-fatores do HPV, incluindo o uso de anticoncepcionais orais e tabagismo, também são causas para o câncer cervical. Estudos de agregação familiar e avaliação de variações genéticas herdadas ainda sugerem que fatores genéticos do hospedeiro podem também contribuir para a patogênese do câncer cervical (WANG, 2010).

## 2. JUSTIFICATIVA

O Câncer do colo do útero (CCU) é uma doença crônica que ocorre a partir de mudanças intra-epiteliais (LINSINGEN, 2008). Este tipo de câncer caracteriza-se por ser uma doença de evolução longa, que se inicia com lesões precursoras, as quais podem evoluir para um processo invasivo. É possível interromper seu curso a partir de diagnóstico precoce e tratamento oportuno.

A história natural do câncer do colo do útero mostra tratar-se de uma neoplasia de evolução lenta. Entre a fase precursora, claramente definida, e o desenvolvimento do câncer propriamente dito, transcorre, na maioria dos casos, um período de 10 a 20 anos aproximadamente (WOODMAN *et al.*, 2007). Sendo que a infecção por HPV é o fator de risco mais importante na etiopatogênese do carcinoma cervical (CC) e de suas lesões precursoras, as Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (NICs) (LINSINGEN, 2008).

As Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs), por ser um assunto de fórum íntimo, apresenta a necessidade de uma abordagem valorativa, impulsionada pelo caráter educativo preventivo e/ou curativo, já que, no seguimento do tratamento, as mulheres devem ser orientadas sobre a recorrência, a necessidade de exame periódico de lesões do colo do útero, pois representa um importante problema de saúde pública, devido sua alta prevalência e transmissibilidade.

A Secretaria Municipal de Saúde de Santarém mantém um banco de dados acerca dos casos registrados no município dessa patologia, e analisando esses registros observa-se um aumento significativo de casos de câncer cervical comparando o ano de 2007 com o ano de 2011, já que as lesões intra-epiteliais de baixo grau aumentaram de 150 para 248 casos, que consiste em um aumento de mais de 60%, e as de alto grau foram do quantitativo de 78 para 173, mais de 100%, e o adenocarcinoma in situ que até o ano de 2007 ainda não havia sido registrado nenhum casos, uma paciente foi diagnosticada em 2010 e outra em 2011.

Espera-se que o estudo contribua com um serviço de qualidade, com diagnóstico precoce para detecção dessa doença, tendo em vista o tratamento adequado para esse grupo de mulheres. Segundo a Secretaria de Saúde de Santarém, o número médio de atendimentos a mulheres com alterações

citopatológicas do colo do útero no município é, em média, de 400 casos por ano. Dessa forma, o estudo nessa região contribuirá de forma significativa para o alcance dos objetivos da pesquisa, disponibilizando um exame que ainda não é ofertado pelo serviço público de saúde, que aliado ao PCCU (Prevenção do Câncer do Colo do Útero) possibilita um maior rastreamento de casos em estágios iniciais da patologia.

Ressalta-se que, o objetivo principal foi verificar a prevalência de HPV em mulheres da população Urbana e Ribeirinha do Município de Santarém-Pará, assim como os fatores de risco relacionados à infecção pelo HPV, traçando um perfil clínico epidemiológico que poderá direcionar o manejo desta doença.



### **3. OBJETIVOS DO ESTUDO**

#### **3.1. GERAL**

- Investigar a prevalência e os aspectos clínicos epidemiológicos da infecção genital pelo Papiloma vírus humano (HPV) em mulheres de população urbana e ribeirinha do Município de Santarém-Pará.

#### **3.2. ESPECÍFICOS**

- Determinar para os dois grupos estudados a prevalência da infecção genital por HPV

- Correlacionar a frequência de detecção do DNA do HPV com os resultados da citologia cervical para todo o grupo estudado e separadamente na população urbana e rural.

- Avaliar para os dois grupos estudados as possíveis associações existentes entre a infecção genital pelo HPV e fatores sociodemográficos, comportamentais, sexuais, reprodutivos e ginecológicos selecionados;

- Traçar um perfil epidemiológico de dois grupos estudados e compara-los.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1. PAPILOMAVÍRUS HUMANO E O CÂNCER COLO DO ÚTERO

O Ministério da Saúde estima que aproximadamente 25% da população sexualmente ativa do Brasil esteja contaminada pelo HPV; entretanto, algumas pesquisas estrangeiras sinalizam que este número pode chegar a 50% entre adolescentes e jovens adultos ( FIOCRUZ, 2003).

Mais de 200 tipos de HPV's tem sido descritos e se distinguem entre si na sequência do DNA. Dentre os que acometem o ser humano, cerca de 100 tipos já foram descritos e cerca de 50 tipos que acometem a mucosa do aparelho genital já foram identificados e sequenciados (NAKAGAWA; SCHIMER; BARBIERI, 2010).

Dentre os tipos que acometem a mucosa do aparelho genital, podemos subdividi-los em de alto ou baixo risco de acordo com a propensão para a progressão maligna das lesões que eles causam (DUNNE *et al.*, 2007). A maioria dos HPV's é de baixo risco e produzem verrugas localizadas que não tem propensão para progressão maligna, mesmo se não tratada (MUNGER *et al.*, 2004). Fazem parte deste grupo os HPV's 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 (RAMOS, 2009).

Já os tipos de alto risco estão associados ao desenvolvimento de câncer anogenital, incluindo os de colo do útero. Neste grupo, enquadram-se os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Os tipos 16 e 18 são os mais prevalentes, representando cerca de 70% dos tipos virais envolvidos no carcinoma de células escamosas globalmente (LONGWORTH; LAIMINS, 2004; RAMOS, 2009).

Em estudos como os de Thomisson, Thomas e Shroyer (2008) que tiveram por objetivo estimar a prevalência mundial do DNA do HPV em mulheres com exame citológico normal, os cinco tipos mais comuns encontrados foram o 16, 18, 31, 58 e 52, sendo que os tipos 16 e 18 ou ambos responderam por um terço das infecções. Segundo os mesmos autores a África foi a região de maior prevalência, o que pode ser atribuído em parte à falta de condições de acesso à saúde e co-infecção com o HIV.

A infecção pelo HPV é mais comum em mulheres jovens, com menos de 25 anos, decrescendo à medida que aumenta a idade. Porém, um segundo pico tem

sido observado no grupo de mulheres de 45-54 anos, idade de alto risco para CCU (DE SANJOSE *et al.*, 2007).

O risco de uma mulher desenvolver a neoplasia é proporcional ao número de pesquisas sequenciais positivas para HPV em material cervical, o que indica que o processo de carcinogênese deva estar relacionado à infecção persistente. Tem sido proposto que o risco de adquirir uma infecção persistente aumenta quando o colo de útero está em desenvolvimento (durante a menarca), ou quando sofre algum trauma (como consequência de partos ou qualquer outra doença de transmissão sexual) (BOSCH *et al.*, 2002; WOODMAN *et al.*, 2007).

O colo uterino é frequentemente acometido por infecções, sendo também alvo de carcinógenos virais e de outros tipos de agentes agressores. Isto torna a região mais susceptível ao desenvolvimento de neoplasias, dentre elas o câncer (COTRAN *et al.*, 2000).

Dentre todos os tipos de câncer é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, chegando próximo a 100%, quando diagnosticado precocemente, e podendo ser tratado em nível ambulatorial em cerca de 80%. (DEROSSI *et al.*, 2001).

A elevada incidência do câncer cervical observada nos países em desenvolvimento em relação aos países desenvolvidos reflete, entre outros fatores, iniquidade ao acesso em programas de rastreamento de qualidade que ofereçam pronto diagnóstico e tratamento das alterações identificadas (POLLACK *et al.*, 2007), o que relaciona o câncer do colo do útero com o baixo nível socioeconômico e cultural, ou seja, com os grupos que têm maior vulnerabilidade social, acentuada pela dificuldade de acesso a rede de serviços de saúde quer por questões geográficas ou por questões culturais, como o medo e preconceitos dos companheiros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Para que haja a cura há necessidade do tratamento da lesão precursora ou do câncer, no entanto apesar do tratamento ser eficaz em grande parte dos casos, quando este é realizado precocemente, pela grande heterogêneo do sexo feminino, existem graus diferentes de risco para o desenvolvimento da doença, por isso a necessidade do desenvolvimento de técnicas em que estas peculiaridades possam ser visualizadas (RYDSTROM, TORNBERG, 2006).

O câncer do colo do útero é precedido por uma longa fase de doença pré-invasiva, denominada de neoplasia intraepitelial (NIC). A NIC é categorizada em graus I, II e III, dependendo da proporção da espessura do epitélio que apresenta células maduras e diferenciadas. Os graus mais graves da NIC (II e III) apresentam uma maior proporção da espessura do epitélio composto de células indiferenciadas e, devido à sua maior probabilidade de progressão para o câncer, se deixadas sem tratamento, são consideradas seus reais precursores. A maioria das NIC I regride em períodos entre 12 a 14 meses ou não progride à NIC II ou NIC III e, portanto, não é considerada lesão precursora (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Existem dois tipos de lesões precursoras: as lesões de baixo e alto grau de risco de desenvolvimento do câncer, e estas apresentam desde o estágio de NIC I até o carcinoma invasor. A lesão de baixo grau está associada aos subtipos de HPV de baixo risco e que, habitualmente, regridem espontaneamente. Os subtipos do vírus de alto risco estão relacionados a tumores malignos (WOODMAN *et al.*, 2007). É importante salientar que a infecção pelo HPV, mesmo sendo um requisito para o desenvolvimento de Câncer do Colo Uterino- CCU, não é causa suficiente (BOSCH *et al.*, 2002; TROTTIER, FRANCO, 2006).

O êxito na redução dos coeficientes do CCU é determinado, em grande parte, pelo nível de desenvolvimento humano, recursos econômicos e, sobretudo, a capacidade de manter programas nacionais de prevenção. Os programas de prevenção são caros e requerem muito trabalho para serem mantidos em correto funcionamento, além de dependerem da confiabilidade dos laboratórios e do treinamento dos profissionais (DRAIN *et al.*, 2002; NENE *et al.*, 2007). Novas técnicas de rastreamento têm sido testadas com a finalidade de identificar, desenvolver, e disponibilizar estratégias custo/efetivas alternativas, principalmente para os países com limitados recursos (BALDWIN *et al.*, 2003; MANDELBLATT *et al.*, 2002a; MANDELBLATT *et al.*, 2002b; SANKARANARAYANAN *et al.*, 2007).

#### 4.2. BIOLOGIA DO HPV

Os HPVs são pequenos vírus DNA não envelopados com capsídeo icosaédrico de 50-55 nm pertencentes à família papoviridae – gênero Papillomavírus Alfa, Beta, Gama, Delta, Kappa, entre outros (RAMOS, 2009).

O HPV consiste de uma única molécula de DNA circular de fita dupla de cerca de 8000 pares de bases. Apesar do tamanho pequeno, sua biologia molecular é bastante complexa. O DNA viral encontra-se associados à proteínas semelhantes a histonas H2a, H2b, H3 e H4, formando um complexo contido no capsídeo, composto por 72 capsômeros constituídos por duas proteínas estruturais, L1 e L2. O genoma pode ser dividido em três regiões principais: uma região precoce ou Early (E) que codifica proteínas não estruturais (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), uma região tardia ou Late (L) que codifica as duas proteínas do capsídeo (L1 e L2) e uma região regulatória Long Control Region (LCR) que contém uma variedade de elementos cis, que regulam a replicação viral e expressão gênica (NAKAGAWA; SCHIMMER; BARBIERI, 2010).

Na região E encontram-se até oito genes (E1 a E8), que são responsáveis pela replicação de HPV (E1 e E2), transcrição do DNA (E2), maturação e liberação das partículas virais (E4), transformação celular (E5, E6, E7) e imortalização (E6 e E7). Estes dois últimos genes também codificam proteínas associadas à malignização de lesões. Tais proteínas estimulam a proliferação celular por interagir com as proteínas celulares p53 e pRb envolvidas no controle da proliferação celular e suprimir suas funções. Apenas as proteínas E6 e E7 de HPVs de alto risco oncogênico são capazes de imortalizar queratinócitos humanos primários, mas não as proteínas análogas de HPVs de baixo risco oncogênico.

Os genes da região L (L1 e L2) codificam, respectivamente, as proteínas principal e secundária do capsídeo. A região tardia L1 ORF é a mais conservada entre os HPVs. O seu produto, proteína L1, representa 80% das proteínas do capsídeo viral, constituindo a proteína mais abundante e de alta imunogenicidade. A proteína L2, com a L1, contribui para a incorporação do DNA viral dentro do vírion.

A região LCR encontra-se entre L1 e E6 e possui entre 500 e 1000 pares de bases. Em geral, não é bem conservada entre os HPVs e está envolvida com a expressão gênica e com a replicação viral que ocorre no núcleo da célula do hospedeiro.

Segundo Bernard et al (1994), um genoma de HPV é considerado como representativo de um novo tipo quando as sequências dos genes E6, E7 e L1 (isto é, em torno de um terço do genoma) diferem em mais de 10% de qualquer tipo de HPV previamente conhecido. Além disso, as classificações taxonômicas para tipos, subtipos e variantes segundo a sequência nucleotídica do gene L1 baseia-se em diferenças de pelo menos 10%, 2-10% e até 2%, respectivamente (BERNARD *et al.*, 1994).

#### 4.3. CICLO VIRAL DO HPV

Os processos envolvidos na captação de vírus, decapsidação e importação nuclear do genoma viral permanecem em grande parte desconhecidos. O HPV, inicialmente, infecta células epiteliais basais, que constituem uma camada única de células que está se dividindo ativamente. Seu acesso a estas células é realizado por microlesões preexistentes na mucosa, e assim que o vírus penetra na célula, inicia-se a transcrição viral (MUNGER et al, 2004).

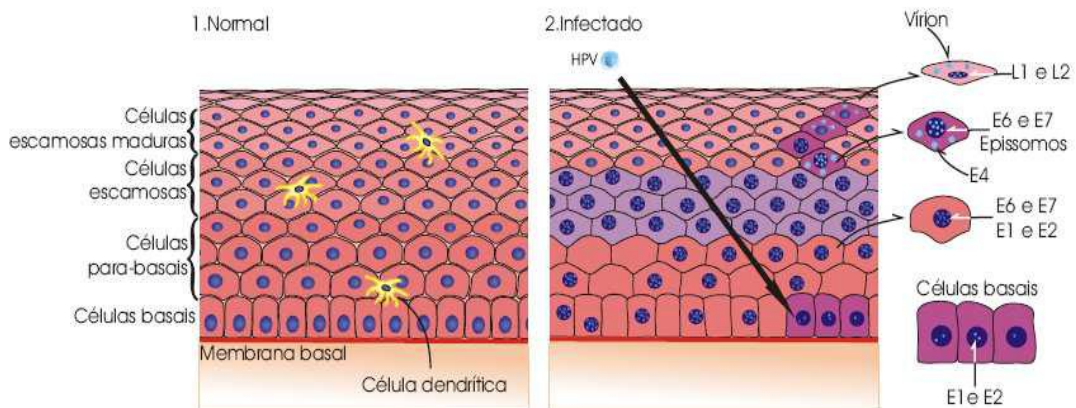
O ciclo de vida do HPV está intimamente ligado ao programa de diferenciação do epitélio infectado, uma vez que o HPV não codifica enzimas, necessárias para a replicação do DNA viral, este depende da maquinaria da célula hospedeira. Na infecção, os genomas virais são estabilizados no núcleo em baixas cópias de forma episomal, sendo replicado em sincronia com o DNA da célula hospedeira infectada. Após a divisão celular, a célula filha infectada migra em direção as camadas superiores e é levada a diferenciação. Essa diferenciação de células infectadas com HPV induz a fase produtiva do ciclo viral, na qual, inicialmente requer a maquinaria da célula hospedeira para replicação do DNA viral, e em uma fase mais tardia, ocorre a produção das proteínas dos capsídeo e a organização dos virions. Os HPVs são vírus não-líticos e as partículas virais são liberadas com as *escamas epiteliais* (RAMOS, 2009).

Por serem expressas por promotores precoces, as proteínas E1 e E2 são as primeiras a serem expressas. Estas proteínas desempenham papéis importantes na replicação do genoma viral. A proteína E1 tem por função atividade de DNA helicase, ligação de ATP DNA dependente, atividade ATPase. A proteína E2 é um fator de transcrição de DNA de ligação, agindo na regulação da transcrição e

replicação viral e no controle da região de expressão precoce. Proteínas E2 dos HPV's têm a capacidade de agir como ativadores de transcrição, mas elas funcionam como repressores transcricionais da expressão gênica viral nos queratinócitos, controlando o número de cópias virais. Além de modular a expressão gênica viral, as proteínas E2 associam-se a proteína E1 do DNA viral, que tem função de helicase. Essa interação é necessária para um reconhecimento eficiente e replicação do genoma viral (MUNGER *et al.*, 2004).

A proteína E4 do HPV associa-se com filamentos de queratina, o que afeta a estabilidade mecânica da rede de queratina e pode facilitar a liberação de partículas virais. As proteínas E6 e E7 do HPV interagem com as proteínas p53 e proteína do retinoblastoma (pRb) do ciclo celular, induzindo, respectivamente, a proliferação e a imortalização e transformação maligna das células (RAMOS, 2009).

E o ciclo celular do HPV passa por algumas etapas, como descrito na figura 1 abaixo.



**Figura 1.** Ciclo celular do HPV.

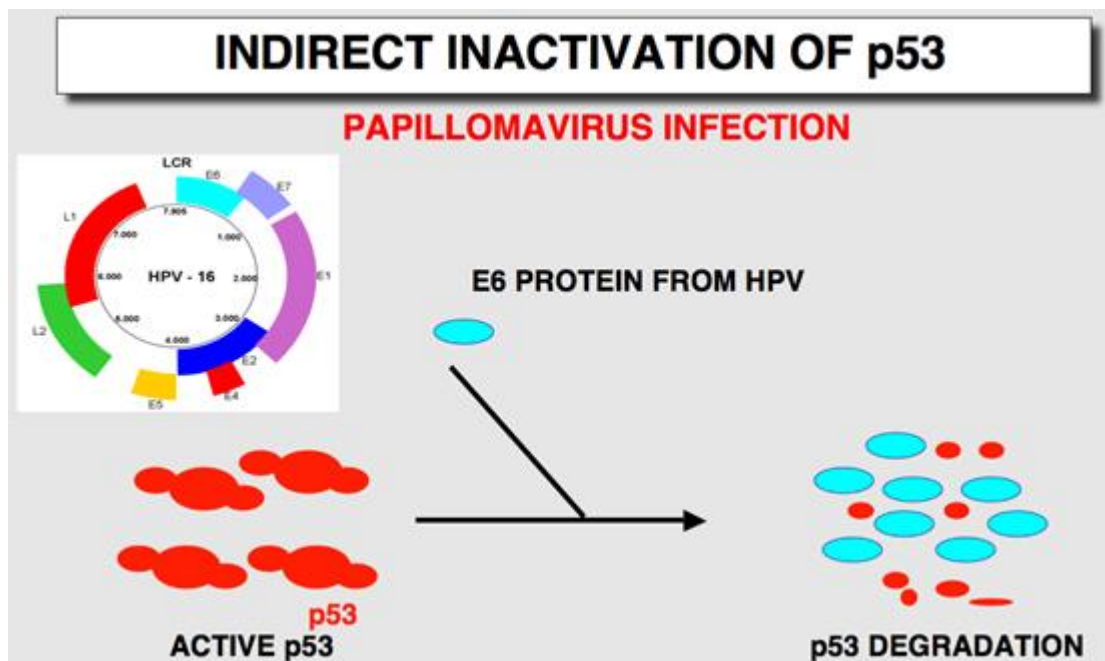
**Fonte:** MUNOZ *et al.* (2006).

Segundo Rama *et al* (2008), a infecção pelos tipos virais de alto risco do HPV é condição necessária, porém não suficiente para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, tendo que haver fatores associados.

As infecções transitórias pelo HPV são bastante comuns em mulheres jovens sexualmente ativas. A maioria dessas infecções é sub-clínica e cura-se espontaneamente; apenas uma minoria desenvolve infecção persistente. Quando infectadas por HPVs de alto risco, as lesões evoluem para lesão intra-epitelial de

alto grau (HSIL) e, algumas delas, progridem para carcinoma invasor (STANLEY, 2001).

O mecanismo de oncogenicidade dos HPV's depende da atividade das proteínas E6 e E7. Segundo Ramos (2009), a proteína E6 liga-se e degrada a proteína supressora de tumor p53. A associação de E6 com a p53 é mediada por uma proteína adicional, chamada proteína associada a E6 (E6-AP). A formação do complexo E6-p53 é fundamental para a inativação das funções supressoras da p53. Essa parece ser uma atividade específica dos HPV's de alto risco, pois os HPV's de baixo risco que codificam E6 não inativam a p53 pelo mesmo mecanismo.



**Figura 2.** Inativação indireta do p.53

**Fonte:** SCHEFFNER et al. , 1990

Conjuntamente, a proteína E7 degrada a pRb, facilitando a liberação do fator E2F. Este fator atua nas fases G1 e S do ciclo celular, promovendo a sua progressão, o que pode eventualmente propiciar o desenvolvimento do câncer. Em HPV's de baixo risco, a proteína E7 liga-se a pRb com baixa afinidade, enquanto em HPV's de alto risco a afinidade é alta (RAMOS, 2009).

Assim, as proteínas E6 e E7 dos HPV's de alto risco podem facilitar a imortalização de células epiteliais escamosas e a sua expressão prolongada pode possibilitar o acúmulo celular de aberrações genômicas que culminam em



transformação maligna. Essa expressão prolongada de E6 e E7 é necessária para manutenção do fenótipo transformado em quase todos os carcinomas cervicais (MUNGER et al, 2004).

#### 4.4. EPIDEMIOLOGIA DO HPV

Segundo o INCA (INCA, 2012), a incidência no ano de 2012 para o Brasil foi estimada em 17.540 casos novos de câncer do colo do útero, com um risco de 17 casos/100 mil mulheres. Sendo o mais incidente na Região Norte (24/100.000), na região Centro-oeste estima-se 28 casos para cada 100 mil habitantes, a região Nordeste 18/100 mil, já a região sudeste com 15/100 mil e a sul 14/100 mil. No Estado do Pará, localizado na Região Norte do país, que representa uma das áreas mais acometidas, estimou-se, no mesmo ano, 810 novos casos da doença, sendo 250 casos somente na capital, Belém.

Estudos de prevalência dos HPVs presentes no câncer cervical mostram que o HPV 16 é o mais prevalente, embora com variações regionais em relação aos outros tipos (RABELO-SANTOS *et al.*, 2003). As mulheres que desenvolvem infecção persistente por HPV do tipo 16 tem cerca de 5% de risco de desenvolverem NIC III ou lesão mais grave em três anos e 20% de risco em dez anos. Quando a infecção persistente for por outros tipos de HPV oncogênico, esse risco reduz pela metade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A prevalência do HPV tem interferência dos fatores sociodemográficos, sendo que o tipo 16 e o tipo 18 são responsáveis por mais de 50% das infecções detectadas em lesões de alto grau, 70% das infecções em câncer invasivo e 81,5% das infecções em adenocarcinomas. Tais achados foram demonstrados em pesquisas que relatam que estes dois subtipos possuem características que causam a persistência e progressão para lesão cervical quando comparados com outros tipos de alto risco (THOMISSON; THOMAS; SHROYER, 2008).

Um outro fator que interfere na prevalência da infecção é a idade, já que nas pesquisas sobre o tema percebe-se um aumento da infecção de HPV nas mulheres jovens, e esta é diminuída a medida que a idade aumenta, visto que essas mulheres tem menor exposição ao vírus, por ter apenas um parceiro, na maioria dos casos, além de que desenvolvem uma certa imunidade ao longo dos anos, sendo que

grande parte das infecções encontradas são de caráter temporário, pois há eliminação do vírus e para que este esteja associado ao câncer é necessário um longo período de exposição ao vírus, em geral uma média de 15 anos. (BOSCH *et al.* , 2002)

## 5. METODOLOGIA

### 5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo comparativo, observacional, descritivo e analítico, do tipo transversal, realizado em duas Unidades de Saúde da Zona Urbana e em uma Unidade Ribeirinha de Santarém-Pará.

### 5.2. CENÁRIO DA PESQUISA

A pesquisa foi desenvolvida em duas unidades de saúde localizadas na zona Urbana e uma na zona Ribeirinha de Santarém-Pará. Tal opção se deu pelo fato de que estamos numa região amazônica com algumas particularidades, este espaço geográfico foi habitado por vários povos, o que confere a região uma grande diversidade de aspectos culturais e sócio demográficos, que contribuem ou não para o acesso aos serviços de saúde. Surgindo a necessidade de haver uma comparação entre localidades distintas, para avaliar quais as deficiências e diferenças nas ações de combate ao câncer de colo de útero.

Na zona Urbana o estudo foi realizado no Centro de Referência Saúde da Mulher, que atende usuárias com indicação de tratamento nas especialidades de ginecologia e obstetrícia de risco. Onde são referenciadas das Unidades Básicas e municípios vizinhos, exceto para exame do PCCU que é de livre demanda. Essa unidade conta com 02 enfermeiras, 05 médicos, 05 técnicos de enfermagem, e desenvolve programas de pré-natal de risco, planejamento familiar, PCCU e procedimentos ginecológicos. Sendo atendidas, em média, 838 mulheres para coleta do PCCU por ano.

Ainda na zona Urbana tivemos também como cenário para coleta de dados a Unidade de Ensino e Assistência em Saúde do Baixo Amazonas – UEASBA, que presta atendimento em diversas especialidades, como Pediatria, Cardiologia, Ortopedia, Odontologia, Psicologia, Serviço Social, Ginecologia e Obstetrícia, Programa de referência multirresistente de Tuberculose e Hanseníase, e os Programas Saúde da Mulher. Nesta unidade, as mulheres são atendidas por livre demanda ou referenciadas, com uma média 1049 coletas do PCCU por ano.

Na zona Ribeirinha, a Comunidade Santana do Ituqui, foi o foco do estudo, está localizada a margem direita do Rio Ituqui, com uma Unidade Básica em Saúde, atendendo uma demanda de 14 comunidades vizinhas, com uma população de 2411 pessoas e 526 famílias, sendo 395 mulheres com idade fértil.

A comunidade Santana do Ituqui recebe atendimento em saúde dos profissionais da Secretaria Municipal de Saúde de Santarém-SEMSA, sendo uma enfermeira diariamente, médico com visita quinzenal, odontólogo com visita mensal e de 3 em 3 meses recebe assistência do Barco Netinho, que é uma unidade móvel, que faz parte de um projeto da SEMSA para assistência em saúde aos ribeirinhos. Assim, a população residente naquela área, recebe o serviço de saúde na Unidade local, que também é referência para as 14 comunidades vizinhas. No Centro de Saúde de Santana do Ituqui são atendidas mulheres que buscam atendimento nos programas do Ministério da Saúde (MS), Programa do PCCU, Imunização, Pré-natal de baixo risco e atendimento de enfermagem.

### 5.3. POPULAÇÃO EM ESTUDO

As participantes foram selecionadas entre as mulheres que compareceram nos Centros de saúde CRSM, UEASBA e na unidade de saúde ribeirinha da comunidade Santana do Ituqui, para realização do exame de Prevenção do Câncer do Colo Uterino (PCCU).

Dentre as 511 mulheres recrutadas, 391 mulheres constituíram a amostra Urbana e 120 compuseram a amostra Ribeirinha, sendo a somatória das duas a população denominada geral. A média de idade das mulheres da zona Urbana foi de  $38,54 \pm 11,4$  anos (média  $\pm$  DP), ao passo que as mulheres da zona Ribeirinha tinham média de idade de  $37,2 \pm 11,7$  anos (média  $\pm$  DP).

#### 5.3.1. Critérios de inclusão

Como critério de inclusão, foram considerados no estudo: mulheres a partir de 18 anos, que são atendidas nas Unidades de Saúde, no Programa PCCU e que aceitaram participar da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento

Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), com as funções cognitivas preservadas no momento da coleta de dados, com útero presente e sexualmente ativas ou que já viveram alguma experiência de coito vaginal, assim como foram incluídas as mulheres que foram atendidas na comunidade ribeirinha Santana do Ituqui.

### **5.3.2. Critérios de exclusão**

Foram excluídas do presente estudo mulheres com idade inferior a 18 anos, aquelas que não manifestaram aceite através da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, recusando-se a responder os questionamentos, e que tiveram déficit cognitivo ou deficiência mental.

## **5.4 ETAPAS DO ESTUDO**

### **1ª ETAPA: REUNIÃO COM OS COORDENADORES DAS UNIDADES**

Inicialmente foi feito contato com os coordenadores das Unidades de Referência de Santarém e visita a Comunidade ribeirinha Santana do Ituqui, no intuito de familiarização com o cenário escolhido para desenvolvimento do estudo, momento de apresentação à enfermeira responsável, esclarecendo a intenção de desenvolver a pesquisa naquela unidade e apresentando a proposta de estudo, os objetivos e detalhamentos sobre a coleta de dados.

### **2ª ETAPA: ENVIO E APROVAÇÃO DO PROJETO PELO CEP**

Nesse momento houve a busca junto as Secretarias Municipal e Estadual de Saúde a autorização para realização do estudo nos cenários, sendo prontamente atendida (Anexo A e Anexo B).

Posteriormente a submissão do projeto ao Comitê em Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (Protocolo N 04867712.9.0000.5172), obtendo aprovação para a coleta de dados em reunião que ocorreu no dia 10 de julho de 2012.

### 3ª ETAPA: PLANEJAMENTO DA COLETA DE MATERIAL

Após a aprovação do Comitê de Ética foi agendado um encontro na UEASBA com os profissionais responsáveis pelo Programa do PCCU para planejar o período de coleta do material. Definindo o período de julho a agosto foi solicitado que aumentassem o número de agendamentos nesse período, passando assim de 6 para 17 atendimentos diários. Da mesma forma foi feito no Centro de Referência Saúde da Mulher e Centro de Saúde Santana do Ituqui.

### 4ª ETAPA: ENCONTRO COM AS PARTICIPANTES DO ESTUDO

No dia e hora programados para o atendimento das mulheres agendadas para coleta de material, a enfermeira responsável pelo serviço apresentou a programação para as mulheres, onde iniciamos com uma educação em saúde, informando a importância da prevenção do câncer do colo uterino e as DSTs. Colocando a necessidade que temos enquanto profissional de saúde, estudar cada vez mais esse problema na área da saúde da mulher. Logo em seguida apresentamos a proposta e os objetivos da pesquisa. Posteriormente, elas foram convidadas a participar do estudo e todas concordaram. Nesse momento apresentamos a todas o TCLE que foram assinados ficando uma cópia com a pesquisadora e outra com a cliente.

## 5.5. COLETAS DE DADOS

### 5.5.1. A entrevista estruturada

Foi realizada uma entrevista com auxílio do formulário (APÊNDICE C) para obtenção de informações individuais acerca das condições sociodemográficas, reprodutivos e comportamentais. Coletado informações sobre potenciais fatores associados à infecção pelo HPV e ao câncer cervical. Esses fatores foram: idade, escolaridade, tabagismo, estado marital, paridade, método contraceptivo, exame papanicolaou anteriores, número de parceiros sexuais ao longo da vida e nos

últimos seis meses, idade da primeira relação sexual e passado de infecção ginecológica.

### **5.5.2. Coleta de material biológico**

A coleta do material biológico do estudo foi realizada no grupo de mulheres agendadas para coleta do PCCU, após serem orientadas sobre os cuidados para realização do exame de acordo com o protocolo do MS, como não está menstruada, ausência de relações sexuais e uso de qualquer medicamento via vaginal por 72 horas. Após preenchimento do formulário, mediante consentimento e assinatura do TCLE (APÊNDICE A), realizou-se a coleta de material com a mulher em posição ginecológica, introduzindo-se em sua vagina o espécuro de Collins para a visualização do colo do útero e do conteúdo vaginal, sendo que, nesse momento, foram coletadas amostras, sendo um esfregaço cervical em lâmina para a colpocitologia oncótica. As amostras cervicais foram obtidas com espátula de madeira tipo Ayre (raspado ectocervical) e escova endocervical campos da paz (raspado endocervical) descartáveis, para coleta das células cervicais esfoliadas. Essa coleta consistiu em realizar duplo esfregaço em lâmina única, imediatamente fixado com spray de fixador celular. As lâminas com as amostras cervicais foram encaminhadas ao exame citológico convencional e analisado no Laboratório conveniado das Secretarias de Saúde de Santarém.

Em seguida foi coletado por meio de uma escova cervical, onde foi colhida células da junção escamo colunar, fundo de saco vaginal, parede vaginal e acondicionada em um tubo com solução PBS (solução salina tamponada com fosfato), e congelada a  $-20^{\circ}$  C para posterior extração de DNA de HPV. Após o congelamento, os tubos foram encaminhados para exames no Laboratório de Imunopatologia do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (NMT/UFPA).

### **5.6. ANÁLISE DE MATERIAL BIOLÓGICO**

### 5.6.1. Citologia Oncótica

A avaliação dos espécimes citológicos de material colhido do colo uterino foi realizada pelos profissionais dos laboratórios credenciados por meio da coloração pelo método de Papanicolaou, útil nos diagnósticos citopatológicos de doenças inflamatórias e neoplásicas benignas e malignas.

As amostras em lâminas foram fixadas com spray de fixação celular e, posteriormente, submetidas à coloração de Papanicolaou, como preconizado pelo Ministério da Saúde. A análise dos espécimes ocorreu em microscopia de luz e classificados de acordo com o Sistema de Bethesda (2001), adotado pela Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais (SOLOMON *et al.*, 2002; BRASIL, 2006d).

A lâmina é emergida em um solução de álcool a 70% por cinco minutos, lavada em água destilada por dez mergulhos, retira o excesso com papel toalha, emerge em hematoxilina de três a cinco minutos, tira e lava na água destilada por dez mergulhos, emerge em corantes à base de álcool, Orange G e o EA, para finalizar mergulha no Xilol, utilizado para coloração da lâmina, após este processo é utilizado um verniz cristal que fixa a coloração e facilita a visualização da célula no microscópio.

O exame citopatológico de Papanicolaou é um método simples que permite detectar alterações da cérvix uterina, a partir de células descamadas do epitélio, reconhecido até hoje, como o método mais indicado para o rastreamento do Câncer do Colo Uterino, por ser um exame rápido e indolor, de fácil execução, realizado em nível ambulatorial, que se mostra efetivo e eficiente para aplicação coletiva, além de ser de baixo custo (GREENWOOD *et al.*, 2006).

### 5.6.2. Isolamento do DNA

Para obtenção de DNA das células cervicais, foi coletado o material através de raspado com escova estéril (kit para coleta de colpocitologia oncótica da *Libbs*<sup>®</sup>) da mucosa cervical. A escova foi mergulhada em um tubo de 15 mL com 2 mL de PBS (solução salina tamponada com fosfato), no qual foi lavada em PBS para que as

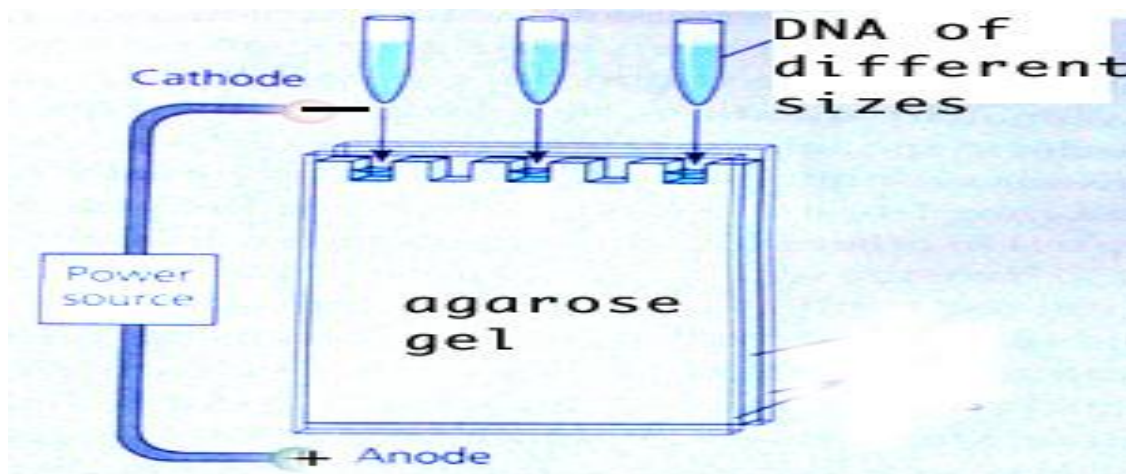


células ficassem em suspensão. Em seguida, o tubo foi centrifugado a 2000 rpm para a precipitação das células cervicais, sendo então lavadas três vezes com 5 mL de PBS. Na última lavagem foi deixado 200  $\mu$ L de PBS sobre o pellet de células e, em seguida, a amostra foi congelada em freezer -20°C. O DNA foi extraído utilizando o kit GFX (GE Health Care). 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 realizado foi a PCR para detecção de  $\beta$ -globina, um gene constitutivo, para verificar se há algum inibidor de reação de PCR.

### **5.6.3. PCR para detecção do HPV**

Para pesquisa do DNA do HPV foi realizada a técnica de PCR. Sendo utilizado para controle da extração, um par de oligonucleotídeos iniciadores, que amplifica o gene da globina (a presença da globina atesta a qualidade da amostra cervical coletada, ou seja, existe DNA adequado para a PCR).

Para a detecção do DNA de HPV foi realizada a reação de PCR com os oligos iniciadores My9/ 11. Para cada reação foi utilizado 100ng de DNA em 20 $\mu$ L de tampão composta por 20 mM Tris-HCL (pH 8.4 ou 8.6), 0,25-1.5mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, 0.02mM dNTP, 200 nM de oligos, MY9 e MY11 (específicos para detecção geral de HPV) e 0,25 unidades de Taq polimerase. A reação foi de um ciclo de desnaturação inicial de 94°C por 5 minutos, e de 35 ciclos da amplificação de PCR. Cada ciclo consistiu em 94°C por 30 segundos, 52°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos. A extensão final do DNA amplificado ocorreu à 72°C por 5 minutos. Em seguida, as amostras foram submetidas à eletroforese em gel de agarose a 1% em TBE. As amostras foram consideradas positivas quando o produto da PCR em gel de agarose apresentou uma banda de 440 pares de base.



**Figura 3.** Gel de agarose

**Fonte:** <http://academic.brooklyn.cuny.edu/biology/bio4fv/page/genetic-engin/agarose-gel-elect.html>

## 5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

## 5.8. PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O estudo pauta-se na resolução 196/96. Esta resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia não maleficência, beneficência, justiça e equidade. Para garantir o princípio da autonomia, submete-se o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (APÊNDICE A), aos indivíduos-alvo que manifestarão através dele seu interesse ou não em participar da pesquisa. Para garantir o princípio da beneficência, garantiremos aos participantes evitar ao máximo os danos e risco. Para garantia da não-maleficência, asseguraremos aos indivíduos que se houver danos previsíveis estes serão evitados. Quanto ao princípio da justiça e equidade, garantimos o total

anonimato do público alvo, esclarecendo que caso se recuse a participar do estudo o mesmo não terá nenhum prejuízo no seu atendimento no serviço de saúde.

## 6. RESULTADOS

A análise das características sócio demográficas (tabela 1) mostra em geral uma predominância da faixa etária entre 26 a 44 anos, com representação de 297 mulheres (55,38%), sendo que 229 dessas mulheres são provenientes da população Urbana e 68 da população Ribeirinha. O restante dividiu-se entre os intervalos de maiores de 45 anos comportando 141 mulheres (30,33%), sendo que deste total 14,83% dessa população está localizada na população Urbana e 26,66% são de regiões Ribeirinhas e em menor proporção a faixa etária entre 18 a 25 anos, com 73 mulheres (14,28%), onde 12,02% são da população Urbana e 16,66% da população Ribeirinha.

**Tabela 1.** Características sócio demográficas das mulheres da população Urbana e Ribeirinha no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Geral		Urbana		Ribeirinha	
	N=511		N=391		N=120	
	n	%	N	%	n	%
<b>Faixa etária</b>						
18 a 25 anos	73	14,28	53	12,02	20	16,66
26 a 45 anos	297	55,38	229	58,56	68	56,66
Acima de 45 anos	141	30,33	109	14,83	32	26,66
Média ± DP	35,6 ± 12,0 anos		38,54 ± 11,4 anos		37,2 ± 11,7 anos	
Mediana	34 anos		38,0 anos		35 anos	
<b>Situação conjugal</b>						
Casada/União Estável	358	70,06	265	67,77	93	77,50
Solteira/Separada/Viúva	153	29,94	126	32,23	27	22,50
<b>Nível de escolaridade</b>						
Analfabeta/Fundamental incompleto	125	24,46	90	23,02	35	29,16
Fundamental completo/Médio incompleto	148	28,96	95	24,30	53	44,16
Médio completo/Superior incompleto	197	38,55	172	43,99	25	20,83
Superior completo	41	8,02	34	8,70	7	5,83

DP = Desvio Padrão; N = número de participantes.

Quanto à situação conjugal (tabela 1), foi possível identificar um expressivo número de mulheres casadas ou união estável com representação de 358 mulheres (70,06%), sendo 265 da população Urbana e 93 da população Ribeirinha. As solteiras/separadas/viúvas corresponderam um total de 153 mulheres (29,94%), sendo 126 da população Urbana (32,23%) e 27 mulheres da população Ribeirinha (22,5%).

Com relação à escolaridade (tabela 1), observou-se um baixo percentual de mulheres com nível superior, onde somente 41 pessoas tinham este nível de instrução (8,02%), já as demais classes tiveram um resultado mais homogêneo, no ensino Médio Completo/Superior incompleto 197 indivíduos (38,55%), no ensino Fundamental Completo/Médio Incompleto 148 indivíduos (28,96%), e os com baixa escolarização, analfabetas ou com o ensino fundamental incompleto, teve um total de 125 mulheres, tendo um percentual de 24,46%.

**Tabela 2.** Proporção de mulheres que usam álcool e tabagismo na população Urbana e Ribeirinha no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Geral		Urbana		Ribeirinha	
	N=511		N=391		N=120	
	n	%	n	%	n	%
<b>Tabagismo na vida</b>						
Sim	410	80,23	313	80,06	97	80,83
Não	101	19,76	78	19,94	23	19,17
<b>Tabagismo Atual</b>						
Sim	20	3,91	265	67,77	6	5
Não	491	96,09	125	31,96	114	95
<b>Álcool na vida</b>						
Sim	172	33,68	250	63,93	32	26,66
Não	338	66,14	140	35,81	88	73,34
<b>Álcool atual</b>						
Sim	84	16,44	68	17,4	16	13,3
Não	427	83,56	323	82,6	104	86,7

N = número de participantes.

Quanto ao tabagismo (tabela 2), percebe-se que grande parte das mulheres do estudo apresenta história de tabagismo, tendo um total de 410 entrevistadas (80,23%), sendo que 313 dessas mulheres são da população Urbana (80,06%) e 97 da

população Ribeirinha (80,83%). Das mulheres que referiram nunca ter feito uso do tabaco durante a vida temos um percentual de 19,76%, representando um total de 101 mulheres, e das mulheres que relatam não fazer mais uso atual temos um percentual de 96,09 %, que corresponde a 491 mulheres.

Com relação ao etilismo, a frequência observada dos relatos de indivíduos que nunca fizeram uso de álcool etílico na vida foi de 66,14%, sendo que 35,81% da população Urbana fizeram este relato e 73,34% da população Ribeirinha. E sobre a história de etilismo atual constatou-se que 83,56% dessas mulheres não fazem uso atual de álcool. Em ambos os grupos observaram-se frequências semelhantes, 82,6% e 86,7%, respectivamente, de mulheres da população Urbana e Ribeirinha. E dentre esta amostra constatou-se que apenas 16,44% mantém sua utilização, sendo 17,4% da população Urbana e 13,3% da população ribeirinha, enfatizando as suas ocorrências somente em eventos sociais e finais de semana.

Na população examinada (tabela 3), o início da atividade sexual apresentado foi de  $17,1 \pm 3,2$ , tendo como faixa etária mais prevalente para coitarca as indivíduos acima de 15 anos (66,54%), na população Urbana (64,4%) e na população Ribeirinha (73,4%). E antes de completar 15 anos tem-se uma proporção menor (33,46%).

Ao serem arguidas acerca do número de parceiros sexuais durante a vida, metade da amostra informou que tiveram apenas de um a dois parceiros, e a outra metade ficou bem dividida entre três a quatro (23,87%), e cinco ou mais (25,44%), sendo que a maior parte das mulheres que citaram está última opção encontram-se na população Urbana.

Na amostra estudada (tabela 3), a frequência de mulheres que não tiveram parceiros ou que só tiveram um relacionamento sexual no último ano foi de 99,61%, já as que tiveram dois parceiros ou mais, teve apenas 0,39%. Correlacionando com estes dados, quando se questionou sobre estes relacionamentos, 95,9% das mulheres relataram que no último ano não tiveram nenhum novo parceiro sexual e somente em 4,1% dessa amostra houve o relato de um ou mais parceiros sexuais novos.

**Tabela 3.** Características de comportamento sexual em mulheres da população Urbana e Ribeirinha no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Geral		Urbana		Ribeirinha	
	N=511		N=391		N=120	
	N	%	n	%	n	%
<b>Coitarca</b>						
≤ 15 anos	171	33,46	139	35,6	32	26,6
> 15 anos	340	66,54	252	64,4	88	73,4
Média ± DP	17,1 ± 3,2 anos		16,9 ± 3,1 anos		18 ± 3,9 anos	
Mediana	17 anos		16 anos		18 anos	
<b>Nº de parceiros sexuais durante a vida</b>						
1 a 2 parceiros	259	50,68	193	49,4	66	55
3 a 4 parceiros	122	23,87	91	23,3	31	25,8
≥ 5 parceiros	130	25,44	107	27,4	23	19,2
<b>Nº de parceiros sexuais no último ano</b>						
0 a 1 parceiro	509	99,61	389	99,5	120	100
≥ 2 parceiros	2	0,39	2	0,5	0	0
<b>Nº de parceiros sexuais novos no último ano</b>						
Nenhum	490	95,9	372	95,1	118	98,3
1 a 2 parceiros	21	4,1	19	4,9	2	1,7

N = número de participantes.

A tabela 4 demonstra que o preservativo masculino é utilizado por grande parte da população em estudo, tanto a Urbana como a Ribeirinha, sendo que a média percentual é de 70,84% das mulheres que referiram que já fizeram uso desse método, e quando se questionou a frequência de sua utilização 68,89% utilizaram algumas vezes, já as que nunca utilizaram o preservativo, temos um percentual de 29,16%, e as que utilizam sempre apenas 1,96%.

**Tabela 4.** Características comportamentais e história obstétrica em mulheres da População Urbana e Ribeirinha no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Geral		Urbana		Ribeirinha	
	N=511		N=391		N=120	
	n	%	n	%	n	%
<b>Preservativos na vida</b>						
Sim	362	70,84	277	70,8	85	70,8
Não	149	29,15	114	29,2	35	29,2
<b>Uso de preservativo com frequência</b>						
Sempre	10	1,96	10	2,55	0	0
Às vezes	352	68,89	267	68,3	85	70,8
Nunca	149	29,16	114	29,15	35	29,2
<b>Anticoncepcional oral na vida</b>						
Sim	256	50,10	188	48,1	68	56,6
Não	255	49,90	203	51,9	52	43,4
<b>Anticoncepcional oral atual</b>						
Sim	71	13,9	60	15,3	11	9,2
Não	440	86,1	331	84,7	109	90,8
<b>Número de gestações</b>						
0 a 1 gestação	103	20,16	91	23,3	12	10
2 a 4 gestações	280	54,79	204	52,2	76	63,3
≥5 gestações	128	25,05	96	24,5	32	26,7
<b>Citologia</b>						
Alterada	27	5,3	21	5,4	6	5
Normal	484	94,7	370	94,6	114	95

N = número de participantes.

Em relação ao uso de Anticoncepcional Oral na vida (ACHO), as que relataram o seu uso teve um percentual de 50,10% e as que afirmam nunca ter usado corresponde a 49,90%, mas quando a pergunta versou sobre o uso atual deste método contraceptivo, apenas 13,9 % estão atualmente fazendo o uso, e 86,1% não utilizam atualmente este método.

No número de gestações, partos e abortos observou-se que 54,79% tiveram de 2 a 4 gestações, sendo que 52,2% era do quantitativo da população Urbana e 63,3% era das áreas ribeirinhas, as que relataram 5 gestações ou mais, tivemos um



percentual de 25,05%, e as que não fizeram o relato ou que só tiveram apenas uma gestação foi de 20,16%.

A avaliação da citologia oncótica (tabela 4) evidenciou no total das mulheres 94.6% com resultados normais na população Urbana, enquanto 5,4% apresentou citologia alterada. Na população Ribeirinha o percentual foi de 95% com resultados normais e 5% exames alterados.

**Tabela 5.** Distribuição de números de PCCU realizados na vida em mulheres da População Urbana e Ribeirinha no município de Santarém-Pará, 2012.

Variável	n (N=511)	%
<b>PCCU na vida</b>		
1ª vez	32	6,26%
2 a 3 vezes	105	20,55%
> 3 vezes	374	73,19%

N = número de participantes.

Na tabela 5 podemos perceber que a maior parte das mulheres atendidas já realizou mais de três PCCU na vida, onde 374 mulheres das 511 selecionadas fizeram este relato, o que corresponde a um percentual de 73,19 %, já aquelas que fizeram de duas a três vezes, temos 105 indivíduos e as que estavam coletando pela primeira vez foram 32 indivíduos.

A prevalência geral da infecção pelo HPV foi de 8,4%. Para melhor análise, as populações são divididas em Urbana e Ribeirinha.

### PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO DO HPV

A prevalência da infecção pelo HPV na população geral do município de Santarém foi de 8,41%, sendo que a prevalência para a população urbana foi de 9,5% e para a população ribeirinha foi de 5 %. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,1234$ ).

Em seguida serão descritos os resultados para cada grupo estudado, população urbana e população ribeirinha.

### POPULAÇÃO URBANA

Como já descrito, a prevalência da infecção pelo HPV na população urbana foi de 9,5%.

Em termos gerais, houve maior prevalência da infecção pelo HPV em mulheres na faixa etária entre 18 a 25 anos de idade (15,1%), reduzindo nas faixas mais avançadas. Em relação ao estado civil, não houve diferença nas prevalências entre as mulheres Casadas/União Estável (9,4%) e mulheres Solteira/Separada/Viúva (9,5%) (tabela 6).

Acerca do nível de instrução, a maior prevalência da infecção pelo HPV ocorreu em mulheres que possuíam ensino Médio Completo/Superior Incompleto (tabela 6). Os dados sócio-demográficos não apresentaram resultados significativos estatisticamente.

**Tabela 6.** Características sócio-demográficas das mulheres da população Urbana, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Urbana+HPV (n=37)		Urbana (n=354)		Total (N=391)		HPV %	p-valor
	n	%	n	%	n	%		
<b>Faixa etária</b>								<b>0,2783</b>
18 a 25 anos	8	21,6	45	12,7	53	13,5	15,1	
26 a 45 anos	21	56,8	208	58,8	229	58,6	9,2	
≥46 anos	8	21,6	101	28,5	109	27,9	7,3	
<b>Estado civil</b>								<b>0,9774</b>
Casada/União Estável	25	67,6	240	67,8	265	67,77	9,4	
Solteira/Separada/Viúva	12	32,4	114	32,2	126	32,23	9,5	
<b>Escolaridade</b>								<b>0,7046</b>
Analfabeta/Fundamental incompleto	6	16,2	84	23,7	90	23,02	6,6	
Fundamental completo/Médio incompleto	9	24,3	86	24,3	95	24,30	9,5	
Médio completo/Superior incompleto	19	51,3	153	43,2	172	43,99	11,0	
Superior completo	3	8,2	31	8,8	34	8,70	8,8	

N = número de participantes.

Na tabela 7, observa-se que mulheres que nunca fumaram apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (11,2%), sendo estatisticamente significativa ( $p=0,0200$ ). As variáveis “Tabagismo atual”, “Álcool” na Vida e “Álcool Atual” não apresentaram resultados significantes estatisticamente (Tabela 7).

**Tabela 7.** Características relacionadas ao tabagismo e consumo de álcool nas mulheres, da população Urbana, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Urbana+HPV (n=37)		Urbana (n=354)		Total (N=391)		HPV %	p-valor
	N	%	n	%	n	%		
<b>Tabagismo na vida</b>								<b>0,0200*</b>
Sim	2	5,4	76	21,5	78	20,20	2,5	
Não	35	94,6	278	78,5	312	79,80	11,2	
<b>Tabagismo atual</b>								<b>0,5553</b>
Sim	2	5,4	12	3,4	14	3,6	14,3	
Não	35	94,6	342	96,6	377	96,4	9,2	
<b>Álcool na vida</b>								<b>0,1230</b>
Sim	9	24,3	131	37,0	139	35,5	6,4	
Não	28	75,7	222	62,8	251	64,3	11,2	
Não declarou	0	0	1	0,2	1	0,2		
<b>Álcool atual</b>								<b>0,2671</b>
Sim	4	10,8	64	18,1	68	17,4	5,9	
Não	33	89,2	290	81,9	323	82,6	10,2	

\*Associação estatística encontrada. N = número de participantes.

A tabela 8 demonstra o perfil das mulheres em relação ao comportamento sexual. Conforme esses dados, mulheres que tiveram coitarca com 15 anos ou menos apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (10,8%). Quanto ao número de parceiros durante a vida, mulheres que tiveram 5 parceiros ou mais tiveram maior prevalência de HPV (11,8%). Quando se questionou acerca do número de parceiros sexuais no último ano, todas as mulheres positivas para HPV alegaram ter se relacionado com nenhum ou apenas um parceiro novo. Em relação a parceiros novos no último ano, a maioria das mulheres infectadas (9,6%) relatou não ter se relacionado com nenhum parceiro. Os resultados em relação ao

comportamento sexual não apresentam resultados estatisticamente significantes (tabela 8).

**Tabela 8.** Características relacionadas à coitarca e nº de parceiros sexuais nas mulheres da população Urbana, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Urbana+HPV (n=37)		Urbana (n=354)		Total (N=391)		HPV %	p-valor
	N	%	n	%	n	%		
<b>Coitarca</b>								<b>0,5197</b>
≤ 15 anos	15	40,5	125	35,3	139	35,55	10,8	
> 15 anos	22	59,5	230	64,7	252	64,45	8,7	
<b>Nº de parceiros sexuais durante a vida</b>								<b>0,3497</b>
1 a 2 parceiros	16	43,2	177	50	193	49,4	8,2	
3 a 4 parceiros	9	24,3	82	23,2	91	23,3	9,8	
≥ 5 parceiros	12	32,5	73	26,8	107	27,3	11,2	
<b>Nº de parceiros sexuais no último ano</b>								<b>0,5283</b>
0 a 1 parceiro	37	100	353	99,5	389	99,5	9,5	
≥ 2 parceiros	0	0	2	0,5	2	0,5	0	
<b>Nº de parceiros sexuais novos no último ano</b>								<b>0,4889</b>
Nenhum	36	97,3	336	94,9	372	95,1	9,6	
1 a 2 parceiros	1	2,7	18	5,1	19	4,9	5,2	

Na tabela 9, verifica-se o histórico reprodutor das mulheres estudadas e o resultado da citologia. A avaliação do uso de preservativo mostrou que a maioria das mulheres infectadas pelo HPV já usaram preservativo na vida (10,8%). Entretanto, entre essas mulheres, a grande maioria não fazia uso em todas as relações (Tabela 9). Outro questionamento foi acerca do uso de anticoncepcional. As mulheres que nunca usaram anticoncepcional na vida tiveram maior prevalência de HPV (10,3%). Entretanto, entre as mulheres que usam anticoncepcional atualmente apresentaram maior prevalência (11,7%) (Tabela 9).

Quanto ao número de gestações, a maior prevalência da infecção pelo HPV ocorreu em mulheres que não gestaram ou tiveram apenas uma gestação (16,4%), sendo significativa estatisticamente ( $p=0,0290$ ) (Tabela 9).

O resultado da citologia mostrou que 42,8% das citologias alteradas apresentaram o DNA do HPV (Tabela 9).

**Tabela 9.** Características relacionadas ao uso de preservativo e anticoncepcional, gestações e citologia nas mulheres da população Urbana, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Urbana+HPV (n=37)		Urbana (n=354)		Total (N=391)		HPV %	p-valor
	n	%	n	%	n	%		
<b>Preservativos na vida</b>								<b>0,1121</b>
Sim	30	81,1	232	65,5	277	70,8	10,8	
Não	7	18,9	107	34,5	114	29,2	6,1	
<b>Uso de preservativo com frequência</b>								<b>0,1015</b>
Sempre	0	0	10	2,8	10	2,6	0	
Às vezes	30	81,1	237	66,9	267	68,2	11,2	
Nunca	7	18,9	107	30,3	114	29,2	6,1	
<b>Anticoncepcional oral na vida</b>								<b>0,5359</b>
Sim	16	43,2	172	48,6	188	47,6	8,5	
Não	21	56,8	182	51,4	203	52,4	10,3	
<b>Anticoncepcional oral atual</b>								<b>0,5262</b>
Sim	7	18,9	53	15,0	60	15,4	11,7	
Não	30	81,1	301	85,0	331	84,6	9,1	
<b>Número de gestações</b>								<b>0,0290*</b>
0 a 1 gestação	15	40,5	76	21,5	91	23,3	16,4	
2 a 4 gestações	17	45,9	187	52,8	204	52,2	8,3	
≥5 gestações	5	13,6	91	25,7	96	24,5	5,2	
<b>Citologia</b>								<b>0,0185*</b>
Alterada	3	8,1	4	1,1	7	1,8	42,8	
Normal	34	91,9	350	98,9	384	98,2	8,9	

\*Associação estatística encontrada. N = número de participantes.

## POPULAÇÃO RIBEIRINHA

Como já descrito, a prevalência da infecção pelo HPV da população ribeirinha foi de 5%.

Na tabela 10 mostra que não houve diferenças entre as prevalências da infecção pelo HPV entre as faixas etárias entre 18 e 25 anos e entre 26 e 45 anos, tendo um pequeno decréscimo na faixa etária acima de 46 anos. Em relação ao estado civil, a maior prevalência de HPV ocorreu entre as mulheres Solteira/Separadas/Viúvas (11,1%).

As mulheres com Superior Completo apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (14,3%), sendo estatisticamente significativa ( $p=0,0416$ ) (Tabela 10).

**Tabela 10.** Características sócio-demográficas das mulheres da população Ribeirinha, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Ribeirinha+HPV (n=6)		Ribeirinha (n=114)		Total (N=120)		HPV %	p-valor
	n	%	n	%	n	%		
<b>Faixa etária</b>								<b>0,8037</b>
18 a 25 anos	1	16,6	19	16,6	19	15,8	5,2	
26 a 45 anos	4	66,8	63	55,3	69	57,5	5,8	
46 anos ou mais	1	16,6	32	28,1	32	26,7	3,1	
<b>Estado civil</b>								<b>0,1266</b>
Casada/União Estável	3	50	90	78,07	93	77,5	3,2	
Solteira/Separada/ Viúva	3	50	24	21,93	27	22,5	11,1	
<b>Escolaridade</b>								<b>0,0416*</b>
Analfabeta/Fundamental incompleto	2	33,3	33	28,9	35	29,2	5,7	
Fundamental completo/Médio incompleto	0	0	53	46,5	53	44,2	0	
Médio completo/Superior incompleto	3	50	22	19,3	25	20,8	12	
Superior completo	1	16,7	6	5,3	7	5,8	14,3	

\*Associação estatística encontrada. N = número de participantes.

Na tabela 11 nota-se que, em termos gerais, não houve diferença na prevalência da infecção pelo HPV entre mulheres que fumaram ou não na vida. Entretanto, verifica-se uma maior prevalência de HPV em mulheres que atualmente fuma (14,3%), porém não foi estatisticamente relevante.

Quanto ao consumo de álcool, não houve diferenças nas prevalências de HPV em relação ao uso de álcool na vida e uso de álcool atual (Tabela 11).

**Tabela 11.** Características relacionadas ao tabagismo e consumo de álcool nas mulheres da população Ribeirinha, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Ribeirinha+HPV (n=6)		Ribeirinha (n=114)		Total (N=120)		HPV %	p-valor
	n	%	n	%	n	%		
<b>Tabagismo na vida</b>								<b>0,8631</b>
Sim	1	16,7	22	19,30	23	19,17	4,3	
Não	5	83,3	91	80,70	97	80,83	5,1	
<b>Tabagismo atual</b>								<b>0,2749</b>
Sim	1	16,7	5	4,4	7	5,00	14,3	
Não	5	83,3	109	95,6	114	95,00	4,3	
<b>Álcool na vida</b>								<b>0,7110</b>
Sim	2	33,3	30	26,3	32	26,7	6,2	
Não	4	66,7	84	73,7	88	73,3	4,5	
<b>Álcool atual</b>								<b>0,8111</b>
Sim	1	16,7	15	13,2	16	13,3	6,5	
Não	5	83,3	99	86,8	104	86,7	4,8	

N = número de participantes.

Nas mulheres da população Ribeirinha não houve diferenças nas prevalências de HPV entre as mulheres que tiveram a coitarca com 15 anos ou menos e acima de 15 anos (Tabela 12).

Quanto ao número de parceiros durante a vida, a maior prevalência foi encontrada em mulheres que tiveram 3 a 4 parceiros (9,7%). Já em relação ao número de parceiro no ultimo ano, todas as mulheres infectadas tiveram de 0 a 1 parceiro e nenhum novo. Estes resultados não foram estatisticamente significantes (Tabela 12).

**Tabela 12.** Características relacionadas à coitarca e nº de parceiros sexuais nas mulheres da população Ribeirinha, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Ribeirinha+HPV (n=6)		Ribeirinha (n=114)		Total (N=120)		HPV %	p-valor
	n	%	n	%	N	%		
<b>Coitarca</b>								<b>0,7110</b>
≤ 15 anos	2	33,3	30	26,3	32	26,7	6,2	
> 15 anos	4	66,7	84	73,7	88	73,3	4,5	
<b>Nº de parceiros sexuais durante a vida</b>								<b>0,1717</b>
1 a 2 parceiros	3	50	63	55,3	66	55,0	4,5	
3 a 4 parceiros	3	50	28	24,6	31	25,8	9,7	
≥ 5 parceiros	0	0	23	20,1	33	19,2	0	
<b>Nº de parceiros sexuais no último ano</b>								-
0 a 1 parceiro	6	100	114	100	120	100	6,0	
≥ 2 parceiros	0	0	0	0	0	0	0	
<b>Nº de parceiros sexuais novos no último ano</b>								-
Nenhum	6	100	114	100	120	100	6,0	
1 a 2 parceiros	0	0	0	0	0	0	0	

N = número de participantes.

Observam-se, na tabela 13, os resultados quanto ao uso de preservativo e anticoncepcional, número de gestações e citologia para a população ribeirinha. Não houve diferenças entre as prevalências de HPV entre as mulheres que usaram preservativos na vida, sendo semelhantes os resultados encontrados em relação à frequência de uso de preservativo.

Em relação ao uso de anticoncepcional, houve maior prevalência de HPV entre as mulheres que nunca usaram anticoncepcionais (7,7%). O mesmo ocorreu nas mulheres que atualmente não usam anticoncepcionais (5,5%). Entretanto, os resultados não foram estatisticamente significantes (Tabela 13).

Quanto ao número de gestações, as maiores prevalências de HPV foram encontradas em mulheres com 0 ou 1 gestação (8,3%) e mulheres com 5 ou mais gestações (9,3%) (Tabela 13).

Os resultados da citologia mostraram que não houve DNA de HPV nas citologias alteradas (Tabela 13).



**Tabela 13.** Características relacionadas ao uso de preservativo e anticoncepcional, número de gestações e citologia nas mulheres da população Ribeirinha, diagnosticadas e não diagnosticadas com HPV, no município de Santarém-Pará, 2012.

Variáveis	Ribeirinha+HPV (n=6)		Ribeirinha (n=114)		Total (n=120)		HPV %	p-valor
	n	%	n	%	N	%		
<b>Preservativos na vida</b>								<b>0,9920</b>
Sim	4	66,7	81	71,1	85	70,8	4,7	
Não	2	33,3	33	28,9	35	29,2	5,7	
<b>Uso de preservativo frequência</b>								<b>0,9920</b>
Sempre	0	0	0	0	0	0	0	
Às vezes	4	66,7	81	71,1	85	70,8	4,7	
Nunca	2	33,3	33	28,9	35	29,2	5,7	
<b>Anticoncepcional oral na vida</b>								<b>0,4012</b>
Sim	2	33,3	66	57,9	68	56,7	2,9	
Não	4	66,7	48	42,1	52	43,3	7,7	
<b>Anticoncepcional oral atual</b>								<b>1,000</b>
Sim	0	0	11	9,6	11	9,2	0	
Não	6	100	103	90,4	109	90,8	5,5	
<b>Número de gestações</b>								<b>0,3088</b>
0 a 1 gestação	1	16,6	11	9,6	12	10	8,3	
2 a 4 gestações	2	33,4	74	64,9	76	63,3	2,6	
≥5 gestações	3	50,0	29	25,5	32	26,7	9,3	
<b>Citologia</b>								<b>0,5766</b>
Alterada	0	0	3	2,5	3	5,0	0	
Normal	6	100	111	97,5	114	95,0	5,2	

## 7. DISCUSSÃO

A análise dos resultados mostrou baixa prevalência da infecção pelo HPV nas mulheres residentes no município de Santarém, sendo de 8,41%, sendo que para população urbana foi de 9,5% e para a ribeirinha 5%. Em um estudo realizado em outras regiões do Pará mostrou uma prevalência superior a encontrada neste trabalho. Pinto e colaboradores estudaram mulheres residentes em Belém, considerada População Urbana, e mulheres residentes nas ilhas do lago de Tucuruí, consideradas mulheres ribeirinhas. Para a população geral a prevalência foi de 14,6%, sendo que para população urbana foi de 15% e para a ribeirinha foi de 14,2%. Esses resultados foram superiores aos encontrados neste trabalho.

Um fator importante que pode influenciar o achado desta pesquisa, é que estes exames foram enviados para quatro laboratórios diferentes aumentando a probabilidade de erro tanto na preparação dos espécimes quanto na sua interpretação, gerando resultados falsos negativos.

Apesar de ocorrer diferenças entre as prevalências encontradas para a população urbana e ribeirinha, isto não foi estatisticamente significativo. Isso pode ter ocorrido devido às características semelhantes que foram encontradas, para as duas populações, em relação aos fatores de risco para infecção pelo HPV estudados.

### 7.1. POPULAÇÃO URBANA

Entre as amostras estudadas, o maior percentual de mulheres que tinham HPV na população Urbana estava na faixa etária de 26 a 45 anos, entretanto, analisando as prevalências nas faixas etárias, verifica-se que a maior prevalência se encontra na faixa de 18 a 25 (15,1%) e segue decaindo com a idade. Estes dados corroboram com os de Burchell *et al.* (2006), pois as probabilidades de se encontrar HPV positivo em mulheres acima dos cinquenta anos é mais difícil, já que estas mulheres adquirem uma certa resistência ao vírus. Outros trabalhos como o de Pinto e colaboradores e Rama e colaboradores também mostram a maior prevalência da infecção pelo HPV em mulheres com idade inferior a 25 anos. Esta prevalência maior se deve provavelmente porque estas mulheres estão no início da vida sexual e muitas vezes não usam preservativos (PINTO, 2011; RAMA, 2008). O estado civil

destas mulheres não foi um fator importante, apresentando dados homogêneos, o que foi relatado por Pinto e colaboradores (PINTO, 2011).

Não houve correlação entre a infecção pelo HPV e a escolaridade, entretanto percebe-se na tabela 6, que a maior prevalência de HPV está em mulheres que possuem ensino médio completo/superior incompleto. Isso pode ocorrer devido a maior convivência social, o que predispões a um maior número de parceiros. Entretanto, o que é esperado é que, quanto maior o grau de instrução, mais bem informada está a mulher sobre prevenção contra doenças e a necessidade de acompanhamento médico regular.

Quando foram questionadas sobre alguns fatores de risco comportamentais como tabagismo e uso de álcool, as mulheres que não fizeram uso na vida de tabaco apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (11,3%), o que se inverteu em relação ao uso atual (14,3%). Com relação ao etilismo, não houve modificações, a mesma prevalência foi encontrada entre mulheres que fizeram uso na vida de álcool e aquelas que ainda o fazem. Segundo Munoz *et al.* (2006), a prática destes vícios contribui para a progressão das lesões precursoras de baixo grau para as lesões de alto grau, já que diminui a função do sistema imunológico, entretanto é necessário uso prolongado, principalmente no que se refere ao uso de tabaco.

Outro questionamento foi acerca do comportamento sexual, onde verificou-se que a maior prevalência da infecção pelo HPV ocorreu em mulheres que tiveram sua coitarca até 15 anos (tabela 8), apesar de não ser estatisticamente significante.

Rousseau *et al.* (2003), em um estudo longitudinal para avaliar a história natural da infecção pelo HPV e lesões precursoras do câncer cervical, com 1425 mulheres entre 18 e 60 anos, na cidade de São Paulo, encontraram um declínio significativo na positividade para HPV oncogênico e discreto declínio na positividade para HPV não-oncogênico conforme aumentava a idade da coitarca. Outro estudo realizado em três centros brasileiros (São Paulo, Campinas e Porto Alegre) publicado em 2007 avaliou a prevalência de infecção pelo HPV em 8.649 mulheres de acordo com a idade da coitarca e encontrou maior positividade entre as mulheres que relataram ter iniciado atividade sexual abaixo da média nos três centros, 18,55 anos, 18,26 anos e 18,8 anos para São Paulo, Campinas e Porto Alegre respectivamente (ROTELI-MARTINS *et al.*, 2007).

Outro dado interessante foi que, quanto maior o número de parceiros, maior foi a prevalência da infecção pelo HPV (tabela 8). Apesar de também não ser estatisticamente significativa, mostra a tendência encontrada em outros estudos que apontam a multiplicidade de parceiros como um fator predisponente para infecção. Fedrizzi *et al.* (2008) encontraram maior prevalência de DNA de HPV positivo entre as mulheres com mais de cinco parceiros (26%) comparando mulheres entre 15 e 54 anos em Santa Catarina.

Ao comparar a frequência de HPV em relação ao número de parceiros sexuais ao longo da vida, Silva *et al.* (2011) observaram maior frequência de infecção por HPV entre mulheres de 14 a 30 anos que tiveram 2-5 parceiros (29,8%) e mulheres que iniciaram atividade sexual a menos de dois anos (24,0%). Pinto *et al.* (2011) encontraram associação significativa entre a prevalência da infecção genital pelo HPV e as variáveis número de parceiros na vida e número de parceiros novos no último ano, na faixa etária de 25 a 44 anos de duas regiões distintas da Amazônia Oriental Brasileira.

O uso de preservativo não mostrou associação com a infecção pelo HPV. Isso provavelmente ocorreu por conta do uso irregular do preservativo. A maioria que fazia uso de preservativo, não o utilizava em todas as relações. Outros trabalhos, como o de Pinto *et al.* (2011), também não encontraram associação, e provavelmente pelo mesmo motivo.

Sobre a utilização do anticoncepcional a maior parte não usa e das dezesseis que já usaram sete não utilizam mais. Apesar de haver indícios de que o anticoncepcional oral é um dos fatores que predispõem ao desenvolvimento do câncer de colo do útero, ainda não se tem dados comprobatórios (BOSCH *et al.*, 2002). Um dos problemas observados é que parte das mulheres que fazem o seu uso deixam de utilizar a camisinha como método contraceptivo, estando mais expostas as DSTs.

A OMS reconhece essa forte associação do uso de anticoncepcional hormonal oral e risco de infecção pelo HPV, mas orienta que não seja alterada a estratégia de planejamento familiar por este motivo, pois são maiores os benefícios alcançados pelo uso de anticoncepcionais orais em países desenvolvidos na prevenção de gravidez não planejada, principalmente na fase da adolescência.

Sobre o número de gestações, a população que apresentou maior prevalência da infecção pelo HPV foi composta por mulheres nuligestas ou tiveram apenas uma gestação. A multiparidade é um dos fatores agravantes para o desenvolvimento do câncer, sendo que esse risco aumenta quando a mulher já teve três gestações ou mais (MORRISON *et al.*, 1996), isto se deve pelas mudanças no epitélio durante o período gestacional, aumentando o risco para aquisição da infecção por HPV. Entretanto, com relação ao risco de se infectar com o HPV, Girianelli *et al.* (2010) estudaram 2.059 mulheres entre 25 e 59 anos na baixada Fluminense no Rio de Janeiro e observou que já ter tido parto era efeito protetor para infecção pelo HPV, embora para tipos de alto risco oncogênico a associação não tenha sido estatisticamente significativa.

Quando comparados os exames para detecção do HPV com a citologia oncológica, pode-se perceber que das trinta e sete mulheres que tinham o resultado HPV positivo, trinta e quatro dessas mulheres não apresentavam qualquer alteração na citologia, comprovando o resultado de 78 estudos mundiais que correlacionam o resultado da citologia ao da detecção do HPV, onde mesmo em presença de HPV positivo, muito dos exames de citologia oncológica não tem qualquer alteração (FEDRIZZI *et al.*, 2008; WHO, 2011).

## 7.2 POPULAÇÃO RIBEIRINHA

Na população ribeirinha foram encontrados seis casos HPV positivos, com prevalência de 5%, bem inferior ao que foi relatado para a população urbana. Em geral, foi uma prevalência baixa em relação a outros estudos com o de Pinto e col, que demonstraram que, a população ribeirinha apresentava a prevalência de 14,6%, e, além disso, não apresentou grande diferença com a população urbana (Pinto, 2011).

Diferente do que se visualizou para a população urbana, não houve diferenças na prevalência da infecção pelo HPV nas diferentes faixas etária, apenas um pequeno decaimento nas mulheres acima de 45 anos (tabela 10). No estado civil entre as mulheres casadas e solteiras a amostra foi bem homogênea, o que não foi visto na população urbana. Sendo que, o maior grau de instrução foi fator de risco

para infecção pelo HPV, nesta população. Mulheres com ensino superior completo apresentaram 14,3% de infecção pelo HPV.

Ao serem indagadas sobre o tabagismo, os resultados foram semelhantes aos observados na população urbana, maior prevalência de HPV em mulheres que nunca fumaram, porém em mulheres que fumam até hoje, a prevalência foi maior (tabela 11). Já em relação ao uso de álcool, diferente do que foi visto na população urbana, a prevalência de HPV foi maior tanto em mulheres que já usaram na vida, quanto em mulheres que ainda fazem uso.

Sobre o comportamento sexual, verificou-se que as mulheres ribeirinhas apresentam o mesmo resultado das mulheres urbanas. A maior prevalência de HPV foi verificada em mulheres que tiveram a coitarca até 15 anos e as que tiveram maior número de parceiros sexuais.

Quando questionadas sobre os métodos contraceptivos, as mulheres que fizeram uso de preservativo apresentaram menor prevalência da infecção pelo HPV, mesmo aquelas que relataram utilizar às vezes. Diferente do que foi visto para a população urbana. O uso de anticoncepcional na vida revelou o mesmo resultado da população urbana, havendo maior prevalência de HPV em mulheres que nunca fizeram uso. Entretanto, as mulheres que não usam atualmente, tiveram maior prevalência, diferente a população urbana.

Outro dado que mostrou divergência entre as populações urbana e ribeirinha foi à prevalência no número de gestações. Mulheres com maior número de gestações na população ribeirinha apresentou maior prevalência da infecção pelo HPV (9,3%), diferente do que foi visto para a urbana, na qual a maior prevalência foi em mulheres com 0 a 1 gestação.

Os resultados da citologia mostraram a prevalência de 5,2% na citologia normal. O interessante é que nas citologias alteradas não foi detectado o HPV.

## 8. CONCLUSÃO

- A prevalência de infecção por HPV na população geral investigada foi de 8,41%;
- A prevalência de infecção por HPV na população urbana foi de 9,5%;
- A prevalência de infecção por HPV na população ribeirinha foi de 5%;
- Para a população urbana, os fatores de risco associados a infecção pelo HPV foram apresentar 0 a 1 gestação e nunca ter fumado;
- Para a população ribeirinha, quanto maior o nível de escolaridade, maior o risco de se infectar com o HPV;
- A prevalência da infecção pelo HPV em citologia alterada na população geral foi de 42,8%;
- Não houve detecção do DNA do HPV em citologias alteradas na população geral foi de 0%.

## REFERÊNCIAS

BALDWIN SB, WALLACE DR, PAPERFUSS MR, ABRAHAMSEN M, VAUGHT LC, KORNEGAY JR, HALLUM JÁ, REDMOND AS, GIULIANO AR. Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic. **J Infect Dis.** 2003; 187: 1064-70.

BERNARD, H-U. *et al.* Identification and assessment of known and novel papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 170, n. 5, p. 1077-1085, 1994.

BOING, A.F.; VARGAS, S.A.L.; BOING, A.C. A carga das neoplasias no Brasil: Mortalidade e morbidade hospitalar entre 2002-2004. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.53, n.4, p. 317-22, 2007.

BOSCH, F.X. *et. al.* The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J Clin Pathol**, [S.1], v.55, n.4, p. 244-65, abr. 2002.

BOSCH, F.X.; DE SANJOSE, S. Chapter 1: Human Papillomavirus and cervical câncer-burden and assessment of causality. **J. Natl Cancer Inst Monogr** 2003, 31:3-13.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Manual de Bolso das doenças sexualmente transmissíveis.** 2006.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis.** 3 ed. Brasília, 1999.

BURCHELL, NA; WINER, RL; SANJOSÉ, S; FRANCO, EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. **Vaccine.** 24(S3):52-61, 2006.

CANADAS, M.P.; BOSH, F.X.; JUNQUERA, M.L. *et al.* Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in a high-risk population. **Journal of Clinical Microbiology**, 42(3):1330-1332, 2004.

CASTELLSAGUÉ, X.; DIAZ, M.; SANJOSÉ, S; MUNOZ, N *et al.* Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. **Journal of the National Cancer Institute Monographs** . 98 (5):303-15, 2006.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V. COLLINS, T. **Robbins: patologia estrutural e funcional.** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1251 p.



DEROSSI, S.A. et.al. Evolução da mortalidade e anos potenciais de vida perdidos por câncer cérvico uterino em Salvador (BA), 1979-1997. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.47, n.2, p.163-170, 2001.

DE SANJOSÉ, S. *et al.* World wide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, [S.1], v.7, n.7, p.453-9, jul. 2007.

DRAIN, P. K.; HOLMES, K.K.; HUGHES, J.P.; and KOUSKY, L.A. (2202). Determinants of cervical cancer rates in developing countries. **Int J Cancer** 100, 199-205.

DUNNE, E.F. *et al.* Prevalence of HPV infection among females in the United States. **JAMA**, v. 297, n. 8, p. 813-819, fev. 2007.

ENGEL, C. L.; NICOLICH M. Ginecologia. Vol 6. Editora Medwriters, 2008.

FEDRIZZI, E.N.; SCHLUP, C.G.; MENEZES, M.E.; OCAMPOS, M. Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres de Florianópolis, Santa Catarina, J. Brás. **Doenças Sex Transm**, v.20, p.73-79, 2008.

FIOCRUZ. **Controle da Infecção por HPV pode prevenir câncer de colo de útero.** Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ccs/novidades/dez03>>. Acesso em: 19 de ago. 2011.

GIRIANELLI, V.; THULER, I.; SILVA, G. Prevalence of HPV infection among women covered by the family health program in the Baixada Fluminense, Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Bras Ginecol Obstet** . 32 (1):39-46, 2010.

GREENWOOD, S; MACHADO, M; SAMPAIO, N. Motivos que levam mulheres a não retornarem para receber o resultado de exame Papanicolau. **Rev. Latino – Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.14, n.4, 2006.

INCA. Estimativa 2012. Incidência de Câncer no Brasil. I.N.D. Câncer. 2012.

KANODIA, S. *et al.* Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. **Current Cancer Drug Targets**, v. 7, p. 79-89, 2007.

LINSINGEN, Renate Von. **Polimorfismos de genes de citocinas e do gene mica em pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical.** Tese (Programa de pós graduação em genética). Universidade Federal do Paraná, 2008.

LONGWORTH, M.S.; LAIMINS, L.A. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. **Microbiol. Mol. Biol. Rev.** v. 68, n. 2, p. 362-372, jun. 2004.

MANDELBLATT J, LAWRENCE W, GAFFIKIN L, LIMPAHAYOM K, LUMBIGANON P., WARAKAMIN S, KING J, YI B, RINGERS P, and BLUMENTHAL P (2002 a). Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. **J Natl Cancer Inst.** 94, 1469-1483.

MANDELBLATT J, LAWRENCE W, WOMACK SM. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. **JAMA** 2002b, 287 (18): 2372-81.

MARTINS, C; LEITE, F; CECHIN, J. Instituto de estudos de saúde suplementar. **Mudanças demográficas e saúde no Brasil**. Dados disponíveis em 2008. Disponível em:<<http://www.iess.org.br/TD0017fecundidadesaude.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2011.

Ministério da Saúde. (2002). Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999. Rio de Janeiro: INCA.

Ministério da Saúde. (2009a). Instituto Nacional do Câncer. Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis. Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Available from. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/inquerito>>. Acesso em: 05 fev. 2009.

Ministério da Saúde. (2011). Instituto Nacional do Câncer. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

MORRISON EAB, GAMMON MD, GOLDBERG GL, VERMUND SH, BURK RD. Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses. *Int J Gynaecol Obstet* 54:125-30, 1996.

MUNGER, K., A. Baldwin, K. M. Edwards, H. Hayakawa, C. L. Nguyen, M. Owens, M. Grace e K. Huh. **Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis**. *J Virol*. 2004, 78(21): 11451-60.

\_\_\_\_\_ Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. **J. Virol.** v. 78, n. 21, p. 11451–11460, Nov. 2004.

MUNOZ, N. *et al.* Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v. 24, n. 3, p. 3-10, 2006.

NAKAGAWA, J.T.T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Rev. Bras. Enferm.** v. 63, n. 2, p. 307-11, mar-abr. 2010

NENE, B.; JAYANT, K.; ARROSSI, S.; SHASTRI, S. BUDUKH, A.; HINGMIRE, S.; MUWONGE, R; MALVI, S. DINSHAW, K., and SANKARANARAYANAN, R. (2007). Determinants of womens participation in cervical cancer screening trial, Maharashtra, India. **Bull World Health Organ** 85, 264-272.

PARKIN,D.M., BRAY,F., FERLAY,J., AND PISANI,P. (2005). Global cancer statistics, 2002. **CA Cancer J. Clin.** 55, 74-108.

PINTO, D.S.; FUZII, H; QUARESMA, J. A. S. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. *Cad. Saúde Pública*, 27(4): 769-778, 2011.

POLLACK, AE; BALKIN, M; EDOUARD, L, CUTTS, F; BROUET, N; WHO/UNFPA Working Group on Sexual and reproductive Health and HPV Vaccines. Ensuring access to HPV vaccines through integrated services: a reproductive health perspective. **Bull World Health Organ.** 2007; 85:57-63.

RABELO SANTOS SH, ZEFERINO L, VILLA LL, SOBRINHO JP, AMARAL RG, MAGALHÃES AV. **Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial III and invasive cervical cancer from Goiânia, Brazil.** Mem Inst Oswaldo Cruz 98 (2) : 181-184, 2003.

RAMA, C.H. *et al.* Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. Rev. Saúde Pública. v. 42, n. 1, p. 123-30, 2008

RAMOS, Karina Serravalle. **Estudo do HPV e variáveis sócio-comportamentais em mulheres com lesão intra-epitelial de alto grau.** São Paulo, 2009. 193f. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade de São Paulo, 2009.

ROUSSEAU, M.; VILLA, L.; COSTA, M. *et al.* Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytologic abnormalities. **Sex Transm Dis.** 30 (7):581-7, 2003.

ROTELI-MARTINS C.M., LONGATTO FILHO A., HAMMES L.S., *et al.* Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. **Rev Bras Ginecol Obstet.** Vol 29 (11): pp 580-7, 2007

RYDSTRON, C.; TORNBERG, S. Cervical cancer incidence and mortality in the best and worst of worlds. **Scandinavian Journal of Public Health**, v.34, p.295-303, 2006.

SANKARANARAYANAN, R.; ESMY, P.O., and RAJKUMAR, R. (2007). Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. **Lancet** 370, 398-406.

SOLOMON, D. *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA**, v. 287, n. 16, p. 2114-2119, 2002.

STANLEY, M. A. Immunobiology of papillomavirus infections. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 52, p.45-59, 2001.

THOMISSON III, J.; THOMAS, L. K.; SHROYER, K. R. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. **Human Pathology**, v. 39, p. 154-166, 2008.

TROTTIER, H., FRANCO, E. L. **The epidemiology of genital human papillomavirus infection.** Vaccine, v. 24, suppl.1 p. s1- 15, mar. 2006.

WANG SS, GONZALEZ P, K YU, PORRAS C, Q LI, *et al.* (2010) variantes genéticas comuns e de risco para HPV Persistência e progressão para o câncer cervical. **PLoS ONE** 5 (1): e8667. doi: 10.1371/journal.pone.0008667

WHO- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health problems, 10 th Revision, Version for 2007. Disponível em: <<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online>>. Acesso em: 30 de out. 2011.

WOODMAN, C. B.; COLLINS, S. I. , and YOUNG, L.S. (2007). The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. **Nat Rev Cancer**. 7, 11-22.

ZAMPIRILO, J A; MERLIN, J; MENEZES, M E. **Prevalência de PV de baixo e alto risco pela técnica de biologia molecular (Captura Híbrida II®) em Santa Catarina,** 2007 Disponível em: <<http://www.lappis.org.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infaid=938&infaid=93&sid=tp=vieuparticipantescecílio>>. Acessado em: 11 de nov. 2010.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar da pesquisa com o nome de: **“ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES DA POPULAÇÃO URBANA E RIBEIRINHA NO MUNICÍPIO DE SANTARÉM-PARÁ”** desenvolvida pela enfermeira e aluna de Mestrado em Medicina Tropical desenvolvido através do convênio com a Universidade Federal do Pará e Universidade Estadual do Pará, Maria Monica Machado de Aguiar Lima.

Os objetivos desta pesquisa são: Verificar a prevalência de HPV e seus genótipos na população Urbana e Ribeirinha de Santarém - Pará conhecer as características das mulheres atendidas nas Unidades, correlacionar os dados sociodemográficos reprodutivos e comportamentais. A previsão de duração da pesquisa é de dois anos, indo até novembro de 2012.

A sua participação consiste em responder um formulário, no momento da consulta de enfermagem para coleta da amostra, onde serão dadas perguntas sobre sua situação socioeconômicas, reprodutivos e comportamentais. Seus dados clínicos como: sua queixa principal, uso de medicamentos, história de doenças crônicas, se já fez cirurgias, se teve internações recentes e infecções sexualmente transmissível.

Suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial; ou seja, em nenhum momento será divulgado o seu nome. Os dados obtidos com a pesquisa poderão ser publicados apenas com fins científicos.

Este estudo poderá ter como risco previsível o constrangimento, uma vez que o questionário contempla questões de fórum íntimo, para evitá-lo garantiremos ao sujeito da pesquisa uma entrevista em lugar reservado e garantiremos sigilo quanto a sua identificação e os dados por ele fornecidos, além deste pode haver um desconforto na hora da coleta, por fatores fisiológicos que influenciam na lubrificação

vaginal, mas que tentar-se-á minimizá-los, sendo realizados por profissionais éticos com experiência e habilidade para realização do mesmo.

Os benefícios desta pesquisa são inúmeros, pois ao realizar estes exames não só nas unidades de referência em saúde da mulher como em comunidades ribeirinhas estaremos propiciando a estas regiões com acesso reduzido, uma possibilidade de detecção precoce de casos, além da prática educativa que será feita a cada consulta de enfermagem, para que estas mulheres por estarem em um local mais reservado possam sentir-se a vontade para fazerem questionamentos, podendo esclarecer pontos que antes eram desconhecidos favorecendo a uma prevenção desta patologia além das outras doenças sexualmente transmissíveis. Além deste benefício, a quantificação de casos deste câncer, auxiliará aos gestores em saúde pública a promover estratégias de ação para reduzir a incidência desta doença que apesar de ter grande chance de cura, ainda endossa a taxa de mortalidade da população feminina no Brasil.

Os indivíduos que aceitarem participar da pesquisa através da assinatura deste termo de consentimento não terão custos com os exames realizados e nem receberão nenhuma ajuda financeira por estarem participando da mesma. Sendo que a pesquisadora se coloca a disposição para responder quaisquer questionamentos durante todas as fases do estudo. Os dados contidos no formulário preenchido no momento da coleta e os respectivos resultados serão arquivados por um período cinco anos, podendo ser requisitados a qualquer momento pelos envolvidos no estudo, e serão disponibilizados para Secretária de Saúde do Município de Santarém, para os procedimentos cabíveis .

Declaro compreender claramente que as minhas informações não serão utilizadas de forma danosa, nem a minha pessoa poderá ser identificada no corpo do trabalho. Estarei participando de forma espontânea e voluntária. Poderei me retirar da pesquisa a qualquer momento, sem necessidade de justificar minha decisão, e sem prejuízo profissional para mim.

Em qualquer momento, você terá acesso à pessoa responsável pela pesquisa para esclarecer dúvidas ou dar outras informações que precisar através de telefone, endereço ou e-mail da responsável pela pesquisa, Maria Monica Machado de Aguiar Lima: (93) 9122-3288; endereço: AV. Anisio Chaves, 60, Bairro Aeroporto Velho, Santarém-PA; e-mail: [monicaaguiarstm@hotmail.com](mailto:monicaaguiarstm@hotmail.com)

É importante que guarde uma cópia deste papel (Termo), pois, se quiser esclarecer alguma dúvida sobre a pesquisa com o Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual do Pará (UEPA), poderá fazê-lo pelo telefone 3523-5118.

Santarém, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2012.

---

Assinatura do individuo

Declaro que assisti a explicação da enfermeira Maria Monica Machado de Aguiar Lima ao paciente, que compreendeu e retirou suas dúvidas, assim como eu, a tudo o que será realizado na pesquisa.

---

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente ou representante legal para participação no presente estudo.

Maria Monica Machado de Aguiar Lima

## **APÊNDICE B- PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL**

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NUCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
CURSO DE MESTRADO**

De: Mestranda Maria Monica Machado de Aguiar Lima

Para: Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – CEP

Venho por meio desta, apresentar o Projeto de Pesquisa de Dissertação de Mestrado em Medicina Tropical intitulada: **ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES DA POPULAÇÃO URBANA E RIBEIRINHA NO MUNICÍPIO DE SANTARÉM-PARÁ**

A pesquisa tem como objetivo: Investigar a prevalência e os aspectos epidemiológicos da infecção genital pelo Papiloma vírus humano (HPV) em mulheres de população urbana e ribeirinha do Município de Santarém- Pará.

Para o desenvolvimento desse estudo, solicito autorização de V.Sa. para realizar a coleta de dados nos Centros de Referência em Saúde do Município e do Estado, assim como do Centro de Saúde Santana do Ituí. Esses dados serão coletados por meio de aplicação de formulário e coleta do exame de Citologia Oncótica nas mulheres que procurarem as Unidades para esse exame de rotina.

Acredito na colaboração dessa instituição, através de seu consentimento, uma vez que os achados deste estudo podem colaborar para o desenvolvimento do processo de ensino, pesquisa e assistência com enfoque na qualidade da atenção à



saúde da mulher. Agradeço a sua atenção, colocando-me a disposição para quaisquer esclarecimento.

**Profa. Enfa. Maria Monica Machado de Aguiar Lima**

**Telefone (093) 91223288**

**E-mail: [monicaaguiarstm@hotmail.com](mailto:monicaaguiarstm@hotmail.com)**

## APÊNDICE C

### FICHA DE LEVANTAMENTO CLÍNICO E EPIDERMIOLOGICO

1. Data de coleta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
2. Citologia/Registro: \_\_\_\_\_
3. Idade: \_\_\_\_\_ anos
4. Estado civil atual:
  - (    ) Solteira                      (    ) Casada/Companheiro
  - (    ) Separada/Divorciada    (    ) Viúva
  
5. Escolaridade:
  - (    ) Analfabeta/fundamental incompleto
  - (    ) Fundamental completo
  - (    ) Médio incompleto
  - (    ) Médio completo
  - (    ) Superior incompleto
  - (    ) Superior completo
  - (    ) Pós-graduação
  
6. Tabagismo
  - 6.1 Já fumou cigarros na vida?
    - (    ) Não (se **não**, ir para a pergunta **7.1**)
    - (    ) Sim. Com que idade iniciou: \_\_\_\_\_ ou (    ) NL
  - 6.2 Fuma cigarros atualmente?
    - (    ) Não. Com que idade parou: \_\_\_\_\_ ou (    ) NL
    - (    ) Sim
  - 6.3 Em média, quantos cigarros você fuma/fumava por dia/semana?
 

\_\_\_\_\_ por dia **ou** \_\_\_\_\_ por semana ou (    ) NL
  
7. Etilismo
  - 7.1 Já Consumiu bebidas alcoólicas na vida?
    - (    ) Não (se **não**, ir para a pergunta **8.1**)
    - (    ) Sim. Com que idade iniciou: \_\_\_\_\_ ou (    ) NL
  - 7.2 Consome bebida alcoólica atualmente?
    - (    ) Não. Com que idade parou: \_\_\_\_\_ ou (    ) NL
    - (    ) Sim
  - 7.3 Com que frequência você usa/usava bebida alcoólica?
    - (    ) Todo dia
    - (    ) 5 a 6 dias na semana
    - (    ) 3 a 4 dias na semana
    - (    ) 1 a 2 dias na semana
    - (    ) 3 a 4 dias no mês
    - (    ) 1 a 2 dias por mês
    - (    ) Menos de uma vez no mês
    - (    ) Não lembro
  
8. História sexual

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

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

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

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

 Nenhuma vez no último ano. Quanto tempo se passou desde a última relação sexual ou contato de genital com genital? \_\_\_\_\_ anos8.2 Idade da primeira relação sexual: \_\_\_\_\_ anos/(  ) NL8.3 Número de parceiros sexuais **na vida**: \_\_\_\_\_/(  ) NL8.4 Número de parceiros sexuais **no último ano**: \_\_\_\_\_ ou (  ) NL8.5 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 Sim9.4 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 (preventivo) na vida?

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

**ANEXOS**

**ANEXO A- CARTA DE ACEITE**



**PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTARÉM**  
**SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE**

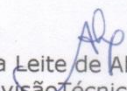
Av. RUI BARBOSA, 337 - CEP 68005-080 - BAIRRO PRAINHA - FONE: 2101-0100 - SANTARÉM/PA.

**CARTA DE ACEITE**

Em nome da Secretaria Municipal de Saúde declaro ter conhecimento do projeto de intervenção **"Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres da população urbana e ribeirinha no Município de Santarém-pará"** de autoria da Enfermeira **Maria Mônica Machado de Aguiar Lima**, do curso de Mestrado em Medicina Tropical da Universidade do estado do Pará-UEPA, dando-lhe consentimento para realizar sua pesquisa em nossos serviços (Centro de Referência em saúde da Mulher e Centro de Saúde de Santana do Ituqui), conforme o cronograma apresentado no projeto.

Necessário, porém, se faz que **antes da publicação dos resultados o trabalho seja apresentado a esta Secretaria Municipal de Saúde** com o escopo de analisar e discutir os resultados obtidos, sendo obrigatório citar na publicação o nome da Universidade do Estado do Pará-UEPA e da Secretaria Municipal de Saúde/CRS Mulher/CS Santana do Ituqui, como locais de realização da pesquisa.

Santarém, 02 de Julho de 2012

  
Andréa Leite de Alencar  
Divisão Técnica

*Andréa Leite de Alencar*  
Divisão Técnica - SEMSA  
COREN-PA 135482

**ANEXO B- DECLARAÇÃO**

**GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ**  
Secretaria de Estado de Saúde Pública  
Universidade do Estado do Pará  
9º CRS - SESPA  
UEASBA-UNIDADE DE ENSINO E ASSISTENCIA EM SAUDE DO BAIXO AMAZONAS

**DECLARAÇÃO**

Declaro em nome da Unidade de Ensino e Assistência em Saúde do Baixo Amazonas ter conhecimento do Projeto de Pesquisa intitulado **Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Infecção pelo Papiloma vírus Humano (HPV) em Mulheres da População Urbana e Ribeirinha no município de Santarém-Pa**, de autoria da docente Maria Mônica Machado de Aguiar Lima do curso de Mestrado-UEPA Santarém-Pa, dando-lhe consentimento para coletar dados no nosso espaço físico, utilizando kits citológicos e análise laboratorial desta Unidade durante o período pré-estabelecido no cronograma.

Estamos também cientes e concordamos com a publicação dos resultados encontrados, sendo obrigatório citar o nome da UEPA e da Unidade de Ensino e Assistência em Saúde do Baixo Amazonas (UEASBA), como locais de realização da pesquisa.

Santarém (PA), 02 de Julho de 2012.

  
Renata Pimentel Simões  
DIRETORA - UEASBA - 9º CRS  
Port. n.º 2.954/2011 - CCG

**RENATA PIMENTEL SIMÕES**  
Diretora/UEASBA