



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

THAÍS DA CONCEIÇÃO COSTA COELHO

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO GENITAL
PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES
DO MUNICÍPIO DE BRAGANÇA, PARÁ**

Belém, Pará

2016

THAÍS DA CONCEIÇÃO COSTA COELHO

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO GENITAL
PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES
DO MUNICÍPIO DE BRAGANÇA, PARÁ**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, como pré-requisito para obtenção de Título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^a. Dra. Hellen Thaís Fuzii.

Belém, Pará

2016

THAÍS DA CONCEIÇÃO COSTA COELHO

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO GENITAL
PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES
DO MUNICÍPIO DE BRAGANÇA, PARÁ**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, como pré-requisito para obtenção de Título de Mestre em Doenças Tropicais.

Área de Concentração: epidemiologia

Aprovada em: 27/04/2016

Banca Examinadora

Profª Drª. Hellen Thaís Fuzii- Orientadora

Núcleo de Medicina Tropical

Universidade Federal do Pará

Profª Drª. Marizeli Viana de Aragão-Membro da Banca

Instituto de Ciências da Saúde

Universidade Federal do Pará

Profª Drª. Esther Von Ledebur-Membro da Banca

Instituto de Ciências Biológicas

Universidade Federal do Pará

Profª Drª. Luisa Carício Martins-Membro da Banca

Núcleo de Medicina Tropical

Universidade Federal do Pará

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

Coelho, Thaís da Conceição Costa, 1988-

Estudo epidemiológico da infecção genital pelo papilomavírus humano (hpv) em mulheres do município de Bragança, Pará / Thaís da Conceição Costa Coelho. - 2016.

Orientadora: Hellen Thaís Fuzii.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Belém, 2016.

1. Papilomavírus. 2. Colo uterino - Câncer - Bragança (PA). 3. Doenças por papilomavírus. I. Título.

CDD 22. ed. 616.99466

À Deus pela paciência que teve comigo e
pela graça alcançada.

AGRADECIMENTOS

À Deus que depois de anos de luta, deu-me a oportunidade de entrar em um programa de mestrado, deu-me força para continuar e concluir um sonho e, além disso, pela paciência que teve comigo todo esse tempo.

À minha orientadora Hellen Thaís Fuzii também pela paciência, compreensão dos diversos momentos vividos, puxões de orelha, estímulos e por tudo que me ensinou (e não foi pouca coisa).

À minha mãe e minha irmã por todo apoio, estímulo e ajuda direta e indireta durante essa trajetória. Sem vocês talvez nem tivesse alcançado esse sonho e, se conseguisse, seria um caminho mais difícil sem vocês.

À Universidade Federal do Pará por me permitir mais esta excelente capacitação profissional, num país em que às vezes conseguir terminar o ensino fundamental é luxo. Por mais uma vez promover para mim crescimento e realização profissional. Sinto-me abraçada por esta universidade.

Aos colegas de laboratório por tornarem possível a execução da pesquisa durante os momentos em que estive ausente. Também creio que, sem vocês, não conseguiria concluir esta dissertação.

Ao Hospital Santo Antônio Maria Zaccaria por acreditar e abrir suas portas para este estudo; ao Sistema Único de Saúde (SUS) pelo apoio financeiro.

Aos pacientes que participaram da pesquisa. Espero ter colaborado de maneira positiva com vocês.

*Tudo tem o seu tempo determinado, e há
tempo para todo o propósito debaixo do céu.
Antigo Testamento. Eclesiastes 3:1*

RESUMO

O câncer do colo uterino é um problema de saúde pública mundial. Apesar do fácil rastreamento e apresentar altas taxas de cura, quando detectado no início, ainda é responsável pelo óbito de aproximadamente 230 mil mulheres, sendo mais de 80% ocorridos nos países em desenvolvimento. Portanto, o objetivo desta pesquisa consistiu em realizar um estudo acerca da prevalência da infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV) e os fatores de risco associados em mulheres residentes no município de Bragança, no Estado do Pará. Trata-se de um estudo clínico observacional transversal e analítico, realizado no Hospital Regional de Bragança Antônio Maria Zaccaria e nas unidades de saúde daquele município, por meio da coleta de dados através de um formulário clínico epidemiológico e colheita de amostras biológicas de células do colo uterino, para então detecção do HPV com a técnica de biologia molecular conhecida como “Nested-PCR. A prevalência do HPV foi de 37,5% nas mulheres no município de Bragança, tendo os seguintes subtipos identificados: 11, 16, 18, 31, 35, 52 e 58. Destes, os mais prevalentes foram o 16 e o 35, além de três casos de coinfeção de subtipos. Em relação aos fatores de risco, não houve nenhuma associação com a infecção pelo HPV, porém foi possível traçar um perfil das mulheres infectadas. Essas mulheres eram predominantemente casadas, com faixa etária entre 18 e 25 anos, possuíam alta escolaridade, não tabagistas, porém etilistas, apresentaram coitarca a partir dos 15 anos, mais de 5 parceiros sexuais ao longo da vida, um ou mais parceiros no último ano, sendo pelo menos um parceiro novo; não faziam uso regular de contraceptivos, tiveram até duas gestações, um parto, pelo menos um aborto e estavam realizando o primeiro exame de PCCU. Como conclusão, verificou-se uma alta prevalência do HPV nessas mulheres, e com este perfil em relação aos fatores de risco, pode-se elaborar ações em saúde voltada para a população de Bragança, visando minimizar a transmissão deste vírus e o desenvolvimento de câncer de colo uterino.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano. Fatores de Risco. Câncer de Colo Uterino.

ABSTRACT

The cervical cancer is a problem of global public health. Despite the easy tracking and have high cure rates when detected early, it is still responsible for the death of approximately 230,000 women, of which 80% occurred in developing countries. Therefore, the objective of this research was to conduct a study of the prevalence of genital infection with human papillomavirus (HPV) and associated risk factors in women living in the city of Bragança, in the state of Pará. It was a cross-sectional observational clinical study and analytical, held in Bragança Regional Hospital Antonio Maria Zaccaria and in health units that municipality, through data collection was conducted with a clinical epidemiological form and collection of biological samples of cervical cells, and then the detection of HPV molecular biology technique known as "nested PCR (polymerase chain reaction). The prevalence of HPV was 37.5% in women from Bragança city, having identified subtypes: 11, 16, 18, 31, 35, 52 and 58, the most prevalent were 16 and 35 and three cases coinfection of subtypes. Infected women were predominantly married, were between 18 and 25, had high levels of education, non-smokers, but were alcoholic, had first sexual intercourse after 15 years, more than 5 partners in life, one or more sexual partners in the last year, and at least one new partner, did not make regular use of contraceptives, they had up to two pregnancies, childbirth, at least one abortion and were taking the first examination of PCCU. A high prevalence of HPV in these women was found but no risk factors was associated with statistically. However, one can trace a profile of the infected women to support health actions and minimize the transmission of this virus through educational activities, mainly focused on the proper use of condoms, in addition to increasing nastiness for cervical cancer in especially the awareness of the preventive test.

Keywords: Human Papillomavirus. Risk Factors. Cervical Cancer

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Estimativa de incidência de câncer de colo uterino para 2016, de taxas brutas, segundo Estados.....	17
Figura 2 –	Representação esquemática das lesões de cérvix uterina de acordo com o grau.....	18
Figura 3 –	Representação esquemática da família taxonômica do papiloma vírus humano a partir de gênero e espécie.....	20
Figura 4 –	Imagem didática da morfologia do HPV.....	21
Figura 5 –	Organização genômica conforme a expressão gênica.....	21
Figura 6 –	Expressão de Proteínas Virais nas Diferentes Fases do Ciclo Viral.....	24
Figura 7 –	Prevalência de HPV, de acordo com a idade, na Europa.....	28
Figura 8 –	Prevalência de HPV, conforme o grau de lesão na citologia, nos diversos continentes.....	28
Figura 9 –	Prevalência de HPV 16, conforme o grau de lesão na citologia, nos diversos continentes.....	28
Figura 10 –	Prevalência de HPV 18, segundo o grau de lesão na citologia, nos diversos continentes.....	29
Figura 11 –	Construção do Hospital Antônio Maria Zaccaria.....	31
Figura 12 –	Foto atual do Hospital Antônio Maria Zaccaria.....	33

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	Perfil sócio demográfico e comportamental das mulheres estudadas.....	42
TABELA 2 –	Perfil de Comportamento Sexual e Reprodutivo das Mulheres Pesquisadas.....	43
TABELA 3 –	Prevalência de HPV em função de variáveis sócio demográficas.....	44
TABELA 4 –	Prevalência de HPV em Função de Variáveis Ginecológicas, Sexuais e Reprodutivas.....	46
TABELA 5 –	Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sócio demográficos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra geral, do Município de Bragança – A, 2014.....	47
TABELA 6 –	Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores sexuais para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias.....	48
TABELA 7 –	Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco ginecológicos e reprodutivos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra.....	50
TABELA 8 –	Prevalência de infecção genital por HPV de acordo a frequência de Exame de Papanicolau (PCCU) realizado, segundo as diferentes faixas etárias da amostra.....	51
TABELA 9 –	Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com os fatores tabagismo e etilismo, para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra.....	51
TABELA 10 –	Prevalência dos subtipos virais de HPV pesquisados.....	52

LISTA DE SIGLAS

ASCUS:	Atipias de Células Escamosas de Caráter Desconhecido
CDK:	Quinase Dependente de Ciclinas
DNA:	Ácido Desoxirribonucleico
DNTP:	Desoxirribonucleotídeos Fosfatados
DST:	Doença Sexualmente Transmissível
EGF:	Fator de Crescimento Epidermal
ETZ:	Zona Epitelial de Transformação
HCl:	Hidróxido de Cloro
HIV:	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV:	Papilomavírus Humano
HSIL:	Lesão Intra-epitelial de Alto Grau
ICC:	Carcinoma Intra-epitelial Cervical
INCA:	Instituto Nacional de Câncer
KCl1;	Cloreto de Potássio
LSIL:	Lesão Intra-epitelial de Baixo Grau
Mg:	Magnésio
NIC:	Neoplasia Intra-epitelial Cervical
PB:	Pares de Base
PBS:	Solução Salinada Tamponada com Fosfato
PCCU:	Exame do Preventivo de Câncer de Colo do Útero
PCR:	Reação em Cadeia de Polimerase
PDGF:	Fator de Crescimento de Agregação Plaquetária
pRb:	Proteína do Retinoblastoma
RNA:	Ácido Ribonucleico
RPM:	Rotações por Minuto
SBC:	Sociedade Brasileira de Cancerologia
SIM:	Sistema de Informações de Mortalidade
TBE:	Tris-Borato de Etilenodiaminotetracético

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1. CÂNCER DE COLO DO ÚTERO.....	17
2.2. O HPV.....	19
2.3. HPV: CICLO VIRAL E PATENOGÊNESE.....	21
2.4. EPIDEMIOLOGIA DE INFECÇÃO PELO HPV	24
2.5. MUNICÍPIO DE BRAGANÇA.....	29
3. JUSTIFICATIVA	34
4. OBJETIVOS	35
4.1. OBJETIVO GERAL.....	35
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
5. MATERIAIS E MÉTODOS	36
5.1. ASPECTOS ÉTICOS.....	36
5.2. RISCOS E BENEFÍCIOS.....	36
5.2.1 Riscos para o participante da pesquisa.....	36
5.2.2 Benefícios para as participantes da pesquisa.....	37
5.2.3 Benefícios para a comunidade científica.....	37
5.3. TIPO DE ESTUDO.....	37
5.4. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	37
5.5. AMOSTRA.....	38
5.5.1 Critérios de Inclusão.....	38
5.5.2 Critérios de Exclusão.....	38
5.6. COLHEITA DE DADOS E AMOSTRAS BIOLÓGICAS.....	38
5.6.1 Procedimentos Laboratoriais.....	39
5.6.1.1 Extração de DNA.....	39
5.6.1.2 Detecção do vírus HPV.....	40
5.6.1.3 Tipagem do vírus HPV.....	41
5.7. Análise Estatística.....	41
6. RESULTADOS	42
7. DISCUSSÃO	53
8. CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS	62
APÊNDECES	67
APÊNDICE A	68
APÊNDICE B	70
APÊNDICE C	71
ANEXOS	91
ANEXO A	92
ANEXO B	93

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino é um problema de saúde pública mundial. Apesar de ser de fácil rastreamento e apresentar altas taxas de cura, quando detectado no início, ainda é responsável pelo óbito de aproximadamente 230 mil mulheres, sendo mais de 80% ocorridos nos países em desenvolvimento (OLIVEIRA; MOURA, 2012).

No mundo, o câncer de colo do útero é o segundo mais frequente em mulheres de países em desenvolvimento, sendo causado pela infecção crônica de Papilomavírus humano (HPV) associado a fatores predisponentes como: número de parceiros sexuais, idade da primeira atividade sexual, tabagismo, uso de anticoncepcionais orais, fatores genéticos e coinfeção por vírus HIV (BOCCARDO; VILLA, 2007; STANLEY, 2012).

No Brasil, é o terceiro tumor mais frequente na população em geral e segundo na feminina, estando atrás do câncer de mama. É a quarta causa de morte de mulheres por câncer e a estimativa de ocorrência deste câncer para 2016 são de 16.340 novos casos no país. No Pará, o câncer de colo do útero é o segundo mais frequente entre as mulheres, com estimativas para 2016 de 820 casos novos, sendo 260 na capital paraense e incidência-taxa bruta no Estado de 20,52 e na capital 33,24 (INCA, 2016).

O agente etiológico do câncer de colo uterino é o HPV. Em estudos atuais observa-se que em torno de 90% a 99% das lesões precursoras cervicais e tumores malignos apresentam o material genético de alguns tipos de HPV (INCA, 2014; MOODY; LAIMINS, 2010; ZHEN; BAKER, 2006).

Uma grande meta-análise com dados de todos os continentes mostrou que a frequência do HPV aumenta de acordo com a severidade da lesão cervical, sendo a prevalência de 12% em lesões normais e 89% no carcinoma escamoso. Houve grande variação da prevalência entre os continentes quanto à citologia normal e diferentes graus de lesão (NIC - Neoplasia Intraepitelial Cervical), sendo que, em particular nos carcinomas, a prevalência ficou entre 85-95% (GUAN et al., 2012).

Fernandes et al. (2013) realizaram um estudo com 425 mulheres de 2005 a 2008, na cidade de Rio Grande do Norte, região nordeste do Brasil, no qual houve prevalência do HPV de 65,2%, sendo que dentre estas, 85,9% eram infectadas por um tipo de vírus e 14,1% por

múltiplos tipos. Os tipos mais prevalentes foram HPV's 16, 58, 18, 31 e 45. No Acre, um estudo conduzido com 772 de mulheres apresentou prevalência de 85,3% (BORGES, 2012).

No sudeste do país, em São Paulo, entre 2002 e 2003, um grande estudo sul-americano constituído por 2.300 mulheres apresentou prevalência de 14,3% naquelas com citologia normal. A prevalência geral de HPV de alto risco foi de 17,8% e, dividindo por faixa etária, foi de 27,1% (<25 anos); 21,3% (25-34 anos); 12,1% (35-44 anos) e 12% (45-54 anos) (RAMA et al, 2008).

No Rio de Janeiro, 120 mulheres foram pesquisadas, sendo 60 do grupo assintomático e 60 do grupo com lesão pré-cancerígena no período de 2000 a 2010. Houve prevalência total de 56,7%, sendo nas participantes assintomáticas, 18,3% (2013) e naquelas com lesão, 95% (AFONSO et al., 2013).

No Pará, vários estudos estão em desenvolvimento para obtenção de características do comportamento do vírus no Estado. Segundo Pinto (2011) na cidade de Belém a prevalência de infecção genital pelo HPV foi de 15% em mulheres com citologia normal, já em Tucuruí foi de 14,3%. Prazeres e colaboradores (2011) pesquisaram 144 mulheres entre 18-28 anos do município de Tomé-açu, onde se constatou a prevalência de 6,94%.

Para que se possam planejar estratégias mais específicas para o combate ao câncer de colo uterino, há necessidade de realização de estudos regionais que possam trazer maior entendimento acerca das questões sociais e comportamentais da população alvo. Assim, este estudo tem como objetivo verificar a prevalência de HPV e se há associação com comportamentos sexuais da população de mulheres atendidas em Bragança.

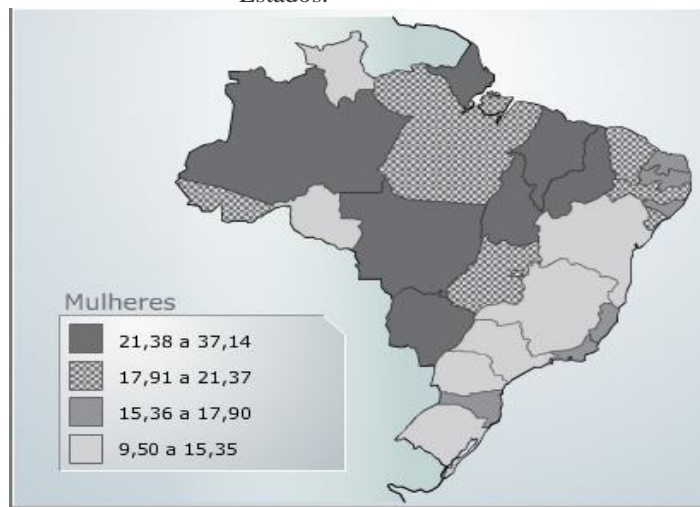
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

O câncer de colo de útero é considerado um problema de saúde pública, pois mundialmente, 233.000 pessoas morrem anualmente em decorrência deste câncer. Existem dois principais tipos histológicos, sendo o carcinoma epidermóide mais comum (80% dos casos) e o adenocarcinoma (20% dos casos). Existem outros tipos menos comuns, como o adenoescamoso, o de células linfocitárias e sarcomas (JIMÉNEZ-WENCES *et al*, 2014).

No Brasil, o câncer de colo uterino é o terceiro tumor mais frequente na população geral e segundo na feminina, ficando atrás do câncer de mama, sem considerar o câncer de pele não melanoma. É também a quarta causa de morte de mulheres por câncer, com estimativa de 16.340 novos casos para 2016. Segundo o Sistema Informações de Mortalidade (SIM), em 2013 foram registrados 5.430 óbitos (INCA e IBGE, 2014). No Pará, este câncer é o segundo mais frequente entre as mulheres, sendo previstos 820 casos para 2016, sendo que 260 seriam na capital. A incidência deste câncer seria de 20,52/100.000 de mulheres no Estado e de 33,24/100.000 mulheres na capital Belém (INCA, 2016), conforme indica a Figura 1.

Figura 1 – Estimativa de incidência de câncer de colo uterino para 2016, de taxas brutas, segundo Estados.



Fonte: Estimativas INCA, 2016.

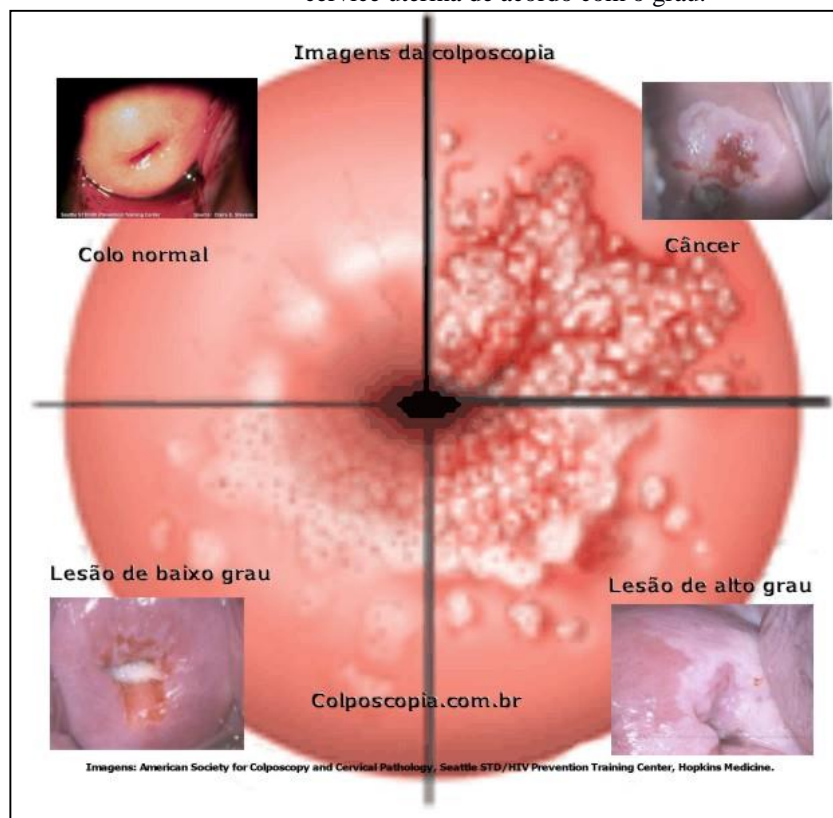
O câncer do colo do útero pode apresentar quadro clínico variável, desde a ausência de sintomas (fase pré-invasora ou em estágios iniciais), até quadros de sangramento vaginal anormal, que podem se dá através do aumento do fluxo menstrual, do sangramento vaginal intermitente e intermenstrual, do sangramento na pós-menopausa ou sangramento pós-coito (sinusorragia), além de dor após-coito (dispaurenia). Quando diagnosticada em estágios avançados, a paciente pode apresentar corrimento vaginal sero-sanguinolento, anemia, emagrecimento, dor pélvica ou lombar de grande intensidade com irradiação para membros inferiores, edema de membros inferiores e insuficiência pós-renal (FBAGO&SBC, 2011).

A maioria dos casos de câncer do colo uterino pode ser prevenida por meio do rastreamento, sendo a citologia oncológica o principal método para detecção das lesões cervicais (Figura 2). A citologia oncótica consiste em identificar as lesões de cérvix uterina, as quais podem ser classificadas de acordo com o Sistema de Bethesda. Tal sistema fora adotado, segundo Gontijo (2005), pela Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos. Assim temos:

- Atipias de células escamosas de caráter desconhecido (*ASCUS*);
- Lesão intra-epitelial de baixo grau (do inglês, *LSIL- Low-grade Squamous Intraepithelial neoplasia Lesion* englobando neoplasias intra-epiteliais ou cervical grau I (NIC I);
- Lesões intra-epiteliais de alto grau (do inglês, *HSIL- High-grade Squamous intraepithelial neoplasia lesion*) englobando (NIC II e III)
- Carcinoma de células escamosas.

Outros achados citopatológicos também encontrados, mas que não são alterações do tecido epitelial da cérvix uterina, mas sim de seus anexos, são as atipias de células glandulares de significado indeterminado (AGUS) para células glandulares da cérvix uterina (INCA,2012).

Figura 2 – Representação esquemática das lesões de cérvix uterina de acordo com o grau.



Fonte:www.colposcopia.com.br

Em casos de alterações citopatológicas de alto risco são utilizadas a colposcopia e biópsia dirigida. Ambas são etapas fundamentais na propedêutica do carcinoma invasor inicial do colo uterino, tendo a primeira a finalidade de delimitar a extensão da doença no colo e na vagina e a segunda, a confirmação do diagnóstico (HOSPITAL AC CAMARGO, 2014; INCA, 2000).

Como já mencionado, outro exame importante no rastreamento do câncer de colo uterino é a colposcopia acessível e de baixo custo, que consiste na visualização do colo uterino após aplicação de ácido acético a 3% ou 5%, para a busca de áreas aceto-brancas, de limites relativamente nítidos (BELLISON *et al.*, 2001).

A biópsia torna-se relevante quando o exame histopatológico confirma lesões francamente invasivas, porém há necessidade de complementação toda vez que a profundidade de invasão for menor do que 5 mm e a extensão inferior a 7 mm (microinvasão). Nesses casos

estará indicada a biópsia alargada, a conização ou a Exérese da Zona de Transformação (ETZ), na dependência do aspecto macroscópico e/ou colposcópico (HOSPITAL AC CAMARGO, 2014; INCA, 2000).

Além desses exames diagnósticos, outros podem ser complementares como a tomografia, a urografia excretora e a ressonância magnética (INCA, 2000).

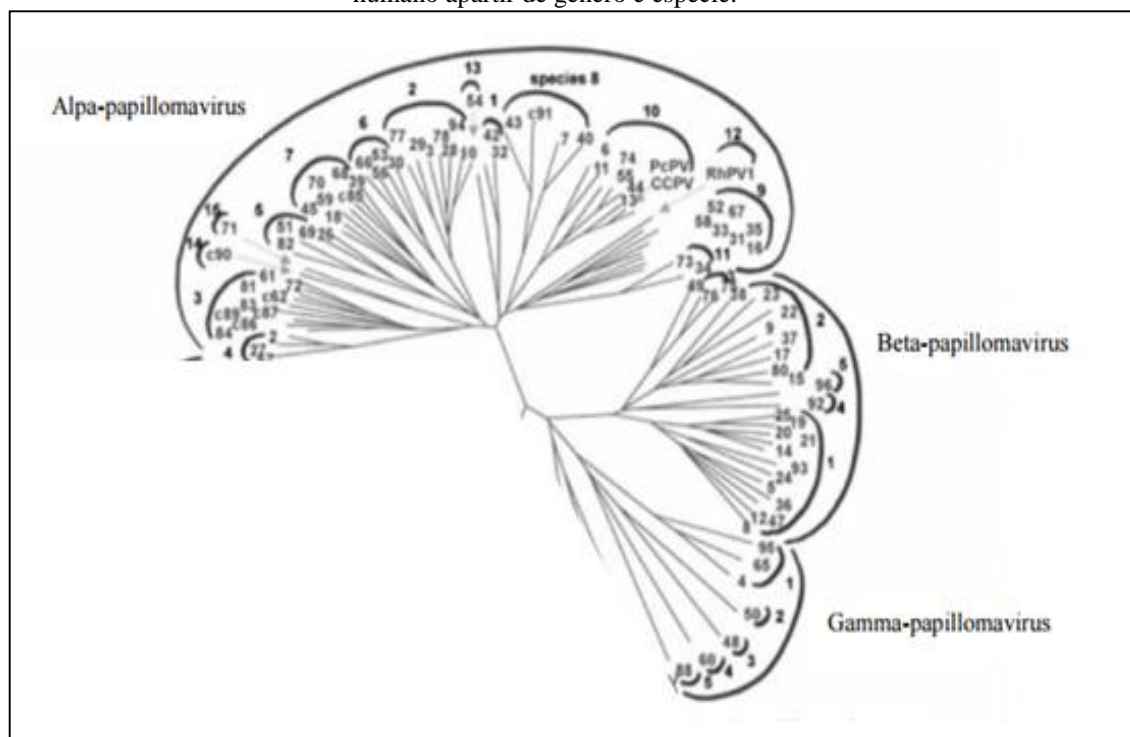
O tratamento varia principalmente com o estágio da doença, mas consideram-se também outros fatores como idade, gestação, obesidade e doenças associadas que podem contraindicar determinado tratamento. Entre os tipos de tratamento, temos a conização, a histerectomia, a braquiterapia e a radioterapia externa e, como tratamento preventivo, a vacinação contra o HPV (INCA,2000).

2.2 O HPV

O HPV pertence a uma larga família de vírus não envelopados com cinco gêneros: Mu, Nu, Beta, Gama e Alpha (Figura 3). Este último contém 15 espécies e 60 subtipos de HPV que causam infecção na pele e mucosa. Atualmente, mais de 180 tipos foram descobertos, dentre estes aproximadamente 40 acometem a região genital (DOORBAR, 2006).

Outra classificação utilizada é em relação ao poder oncogênico do vírus. Existem os tipos de alto risco: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68, os quais podem gerar câncer e os de baixo risco: 6 e 11, responsáveis por 90% das verrugas genitais (LAZARCZYK et al., 2009; DOORBAR, 2006).

Figura 3 – Representação esquemática da família taxonômica do papiloma vírus humano a partir de gênero e espécie.



Fonte:DOORBAR et al., 2006.

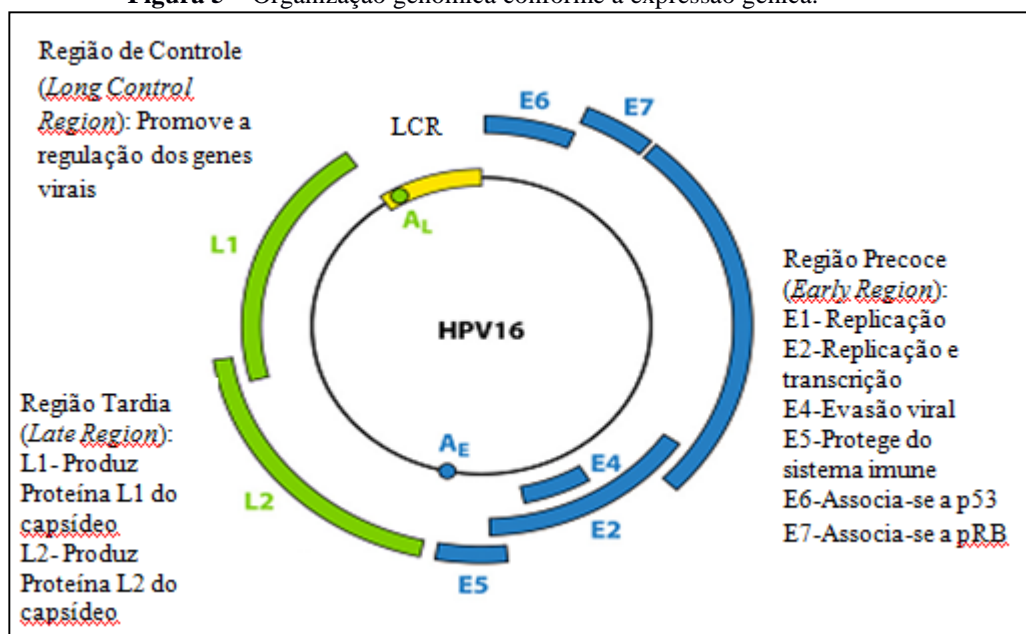
O vírus é formado por um capsídeo, o qual é constituído por uma superfície pentâmera de proteínas virais L1 e nos vértices do pentâmero, proteínas L2 (Figura 4). No interior do capsídeo há uma dupla fita de DNA de 8 Kpb, constituído por três regiões, a saber: região precoce, E (do inglês *early*), região tardia, L (do inglês *late*) e uma região reguladora, LCR (do inglês *Long control region*). Na região E se encontram os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7. Na região tardia, L encontram-se os genes L1 e L2 (ASGARI et al., 2008), conforme apresentado na Figura 5.

Figura 4 – Imagem didática da Morfologia do HPV.



Fonte: www.museum.unl.edu

Figura 5 – Organização genômica conforme a expressão gênica.



Fonte: Stanley, 2012.

2.3 HPV: CICLO VIRAL E PATENOGÊNESE

O ciclo do HPV é complexo e longo quando comparado a outros tipos de vírus. Possui tropismo pelo epitélio pavimentoso estratificado, tendo acesso à camada basal através de lesões ou abrasões. Após infectar a célula, seu ciclo ocorre entre 6-12 semanas estando ligado à diferenciação das células basais e, somando-se a isto, também depende do ambiente em que a

célula se encontra, da regulação positiva de promotores do genoma viral (P97- promotor de região precoce e P670 promotor da região tardia) e de mudanças na sinalização celular, sendo assim, de difícil cultura (LAZARCZYK et al, 2009).

O mecanismo pelo qual o HPV entra na célula não está totalmente elucidado. Contudo, acredita-se que a proteína L1 se ligue à proteína de superfície epitelial, sulfato de heparina, e a um segundo receptor, a $\alpha 6$ -integrina. Assim, a partícula viral é endocitada, seu capsídeo é degradado e ocorre a liberação do DNA viral que, ao penetrar no núcleo, fica de forma episomal (STANLEY, 2012).

O ciclo viral é constituído de fases e a expressão dos genes virais ocorre em sincronismo dependendo do estágio do ciclo viral (Figura 6). E2, o primeiro gene a ser expresso após a entrada do vírus na célula basal, é responsável pela replicação e transcrição do genoma viral. Além disso, E2 recruta E1 e juntos são responsáveis também pela replicação do genoma viral na camada basal (IBEANU et al., 2011).

Em baixos níveis, E2 se liga no sítio 3 do genoma viral estimulando a transcrição de oncogenes E6 e E7 e, em altos níveis, prende-se ao sítio 4 reprimindo a expressão desses mesmos oncogenes. Nas camadas mais superficiais do epitélio, E2 atua junto com L1 e L2 promovendo eficiência na montagem do capsídeo (IBEANU et al., 2011).

E6 é expresso no início da infecção. Sua proteína produzida tem aproximadamente 160 aminoácidos. Em HPVs de alto risco, sua ação diminui a concentração de p53 por acelerar sua degradação proteolítica mediada por ubiquitina-ligase. O gene p53 é descrito como sendo o guardião do genoma e é responsável por produzir uma proteína que controla a replicação do DNA, a proliferação celular e a apoptose. Nas células com DNA alterado, a proteína p53 acumula-se no núcleo e liga-se ao DNA evitando sua replicação. Essa parada no crescimento celular na fase G1 permite à célula restaurar seu genoma. Entretanto, caso ocorram danos irreversíveis, p53 leva a eliminação das células acometidas por apoptose (KELLEY; KEIGER; LEE, 2005) e (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004).

Em relação ao gene E7, este codifica uma proteína que induz a síntese de DNA em células em repouso por se ligar à proteína Rb, liberando o fator de transcrição E2F. Em condições fisiológicas, a proteína Rb é um regulador negativo do ciclo celular na transição da fase G1 para S. No estado hipofosforilado, Rb se liga ao fator transcricional E2F, impedindo sua ação. Com a fosforilação de Rb por cinases dependentes de ciclinas (CDK), em resposta a sinais de proliferação celular, o complexo Rb/E2F se dissocia e E2F é liberado para agir como

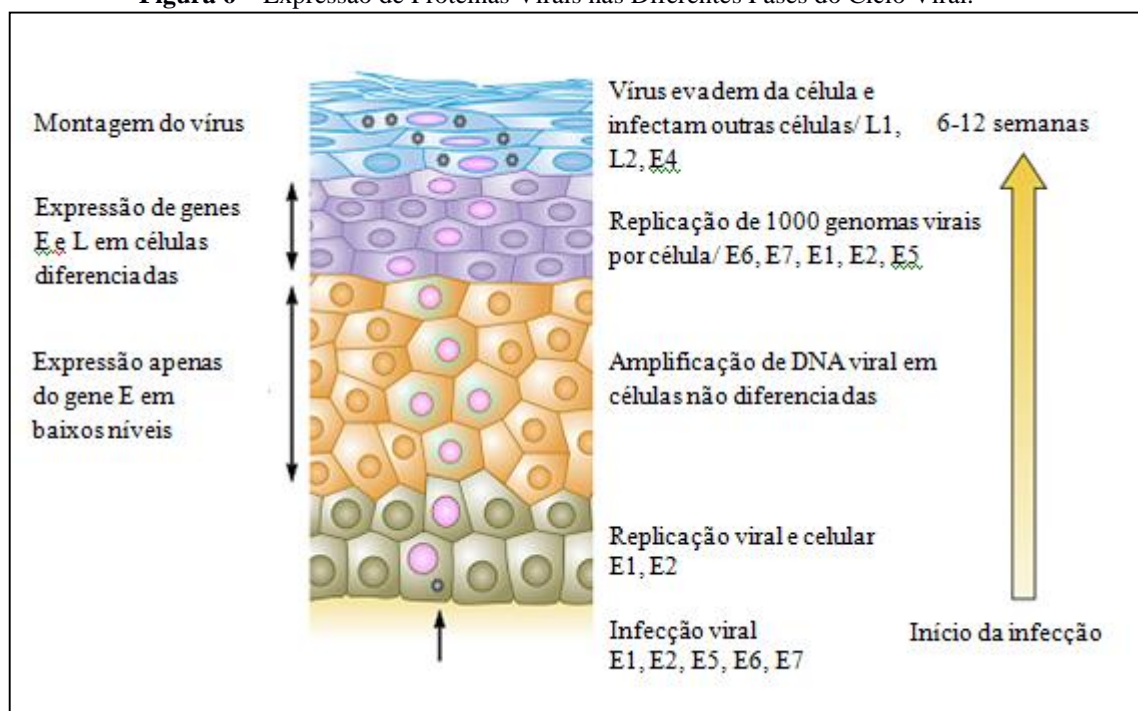
ativador transcricional de genes envolvidos na proliferação celular (DYSON *et al.*, 1989; WEINBERG, 1995). A ligação da E7 à pRb promove a liberação de E2F e consequentemente a entrada da célula em fase S, permitindo a replicação de genes do HPV (ROSENBLATT *et al.*, 2005). A proteína E7 também forma complexos com ciclinas A e E bem como provoca inativação de p21 e p27 (HAUSEN, 2000; ZHENG e BAKER, 2006).

Posteriormente em camadas mais superiores, E4 se associa com ciclina B/cdk2 para levar a célula para fase G2. Embora seu papel não esteja claramente estabelecido, estudos indicam que por estar acumulado em 20-30% das lesões por HPV, é considerado um biomarcador para infecção ativa e no colo do útero e pode estar associada à severidade da doença (LONGWORTH e LAIMINS, 2014; DOORBAR, 2006). E4 se torna abundante no final do ciclo viral e age contribuindo para a eficiência da amplificação do genoma, síntese viral, regulação do ciclo celular e egresso viral da célula. Estas funções se devem pelo surgimento e acúmulo de grânulos nucleares e citoplasmáticos contendo E4, a partir da camada espinhosa. Estes grânulos coalescem, aumentam de tamanho e sofrem várias fosforilações até atingir a camada cornificada, enquanto E4 sofre clivagens em proteínas menores (16k, 17K, 11K e 10k) com perda da terminação N (LONGWORTH; LAIMINS, 2014). A proteína E4 16K age parando o ciclo celular em G2 pela inibição de cdk1 e em associação com 17K age inibindo a síntese de DNA. Somando-se a isto, E4 se associa com citoqueratinas, reorganizando e fragilizando o citoesqueleto celular, além de associação com transglutaminases da membrana das células da camada cornificada, fragilizando-as e facilitando a transmissão viral de pessoa para pessoa (LONGWORTH; LAIMINS, 2014).

E5 é expressa no final do ciclo viral em células epidermais já diferenciadas. É ativada pela associação com fator de crescimento de agregação plaquetária (sigla em inglês PDGF). Também fosforila o fator de crescimento epidermal (sigla em inglês EGF), não permitindo a degradação do receptor. Somando-se a isso, a perda de E5 prejudica funções virais no fim do ciclo viral (LONGWORTH; LAIMINS, 2014).

Nas camadas mais superficiais, ocorre a hiper-expressão de L1 e L2, montagem do capsídeo e liberação do vírus (LAZARCZYK *et al.*, 2009; STANLEY, 2012).

Figura 6 – Expressão de Proteínas Virais nas Diferentes Fases do Ciclo Viral.



Fonte: Stanley, 2012.

Como mencionado acima, o HPV permanece dentro da célula de forma episomal durante o ciclo viral, um processo de alto poder de replicação viral, mas não oncogênico. Entretanto, em infecções persistentes, pode ocorrer a integração do DNA viral ao do hospedeiro, o que pode levar a um processo oncogênico (De VUYST et al., 2009).

Para que ocorra a integração, há a linearização do vírus e isso leva a interrupção do gene E2, que controla a expressão de E6 e E7. Com isso, estes oncogenes acabam sendo hiper-expressos aumentando, assim, o número de replicações celulares, promovendo a carcinogênese (ZHENG;BAKER, 2006).

Embora todas essas desregulações da expressão gênica sejam fundamentais no processo de carcinogênese, ainda não são suficientes para a transformação das células epiteliais, pois são necessários, ainda, outros fatores de risco e um tempo de latência da doença, para a acumulação de alterações genéticas (ZHENG; BAKER, 2006).

2.4 EPIDEMIOLOGIA DE INFECÇÃO PELO HPV

A infecção genital pelo HPV é a doença sexualmente transmissível (DST) mais frequente no mundo. Estima-se que cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas irão adquiri-la ao longo de suas vidas e que aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo são

portadoras do HPV. Além disso, cerca de 32% dessas mulheres estão infectadas pelos subtipos 16, 18 ou ambos (considerados de alto risco oncogênico) (INCA, 2014).

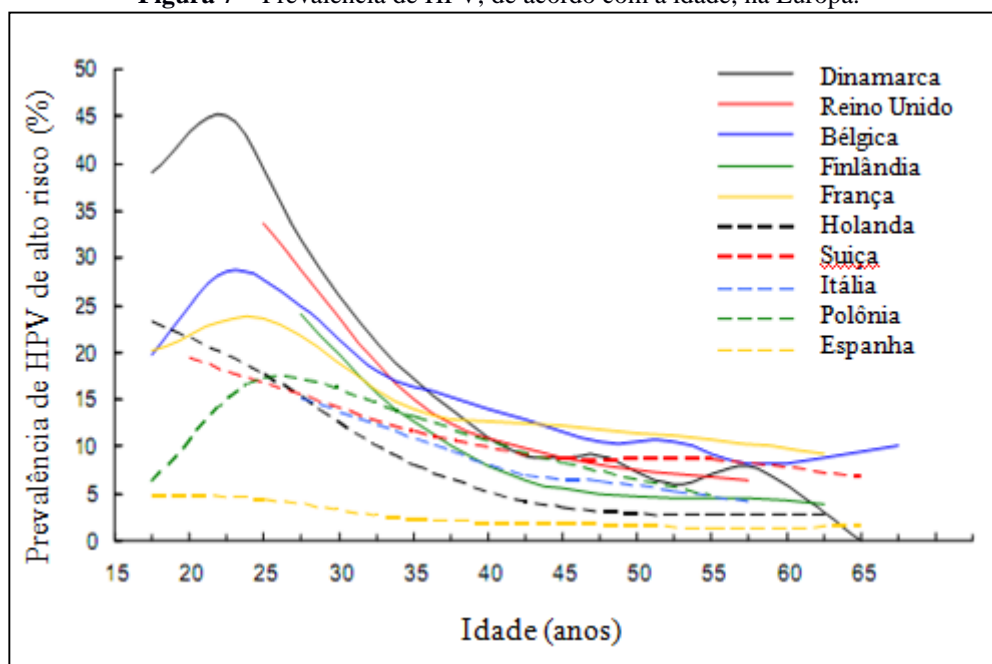
Habitualmente, a infecção por HPV acomete principalmente mulheres jovens, no início da atividade sexual. A infecção é um fenômeno transitório, pois é resolvida pelo sistema imunológico em cerca de 80% dos casos, no tempo de até 2 anos. Entretanto, uma pequena fração de mulheres apresenta persistência da infecção viral, provavelmente por falha de mecanismos imunológicos, o que pode provocar alterações neoplásicas (RAMA *et al.*, 2008).

Comparando-se a prevalência da infecção pelo HPV com a incidência anual de aproximadamente 500 mil casos de câncer de colo do útero, conclui-se que o câncer é um desfecho raro. Com isso, verifica-se que a infecção pelo HPV é um fator necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento do câncer cervical uterino, sendo que outros fatores de risco são importantes, a exemplo dos fatores genéticos (INCA, 2014).

Em todo o mundo a taxa de HPV positivo em tecidos cervicais normais é de 10,4%. Um estudo na Arábia Saudita com 519 mulheres verificou que 164 (31,6%) apresentaram HPV e dessas, 34 (20,7%) tiveram anormalidades na citologia. Quanto ao tipo viral, o HPV-16 foi o mais prevalente, compreendendo 87,8%, seguido pelo HPV-18 com 86% e HPV-11 com 78,3% (AL-AHDAL *et al.*, 2014).

Na Europa, uma pesquisa de meta-análise identificou as seguintes prevalências: Espanha (1998-2000) 2,2 %; Bélgica (2006) 15,2%; Reino Unido (2001-2003) 15,5%; Itália (2003-2004) 8,4%; Grécia (2000-2001) 2,5%; Polônia (2006) 11,3%; Alemanha (1998-2000) 6,4%; Finlândia (2003-2004) 7,5%; Dinamarca (2004-2005) 22,8%; Suécia (1997) 7,2%; Suíça (2001-2002) 11,4%; França (1997-2001) 15,3%; Irlanda (2004-2005) 19,8% (BOSCH *et al.*, 2008). No que se refere à faixa etária, há uma maior prevalência de HPV em torno dos 25 anos de idade, com queda gradativa, seguida de pouca variação na prevalência a partir dos 45 anos de idade em diante, com exceção na Dinamarca, pois neste país, os casos de HPV voltam a ter um crescimento entre os 55 e 60 anos de idade e queda brusca a partir de então (DE VUYST *et al.*, 2009).

Figura 7 – Prevalência de HPV, de acordo com a idade, na Europa.



Fonte: De Vuyst *et al.*, 2009.

Na Argentina, uma pesquisa com 714 mulheres identificou uma prevalência de 48,2% da lesão tipo ASCUS (24 tipos de HPV encontrados), 66,5% em LG-SIL (37 tipos de HPV) e 82,6% em HG-SIL (16 tipos de HPV). O HPV tipo 16 foi o mais detectado em todos os tipos citológicos (De LUCA *et al.*, 2013).

No Paraguai, um estudo com 486 mulheres identificou o tipo 16 como mais prevalente, seguido do tipo 18 em lesões oncológicas (14,6%), HPV 31 em NICs 3 (14,9%), HPVs 58/42 em NIC 1 (9,1% cada) e HPVs 31/58 (2,4% cada) em mulheres sem lesões. Entre as 285 amostras positivas, 24,2% eram do tipo múltiplo, sendo mais prevalente em mulheres com lesão (30,8% NIC 1; 22,5% NIC 3 e 22% lesão cancerígena) do que sem lesão (9,3%) (MENDOZA *et al.*, 2011).

Na região nordeste do Brasil, no município de Natal, em um estudo com 425 mulheres de 2005 a 2008, houve prevalência de 65,2%, sendo que 85,9% das amostras eram infectadas por um tipo de vírus e 14,1% por múltiplos tipos. Os tipos mais prevalentes foram os HPV 16, 58, 18, 31 e 45 (FERNANDES *et al.*, 2013).

No sudeste do país, em Campinas, entre 2002 e 2003, parte de uma pesquisa envolvendo Brasil e Argentina, constituída por 2.300 participantes, apresentou prevalência de 14,3% em mulheres com citologia normal. Entre as mulheres infectadas por HPV de alto risco, houve

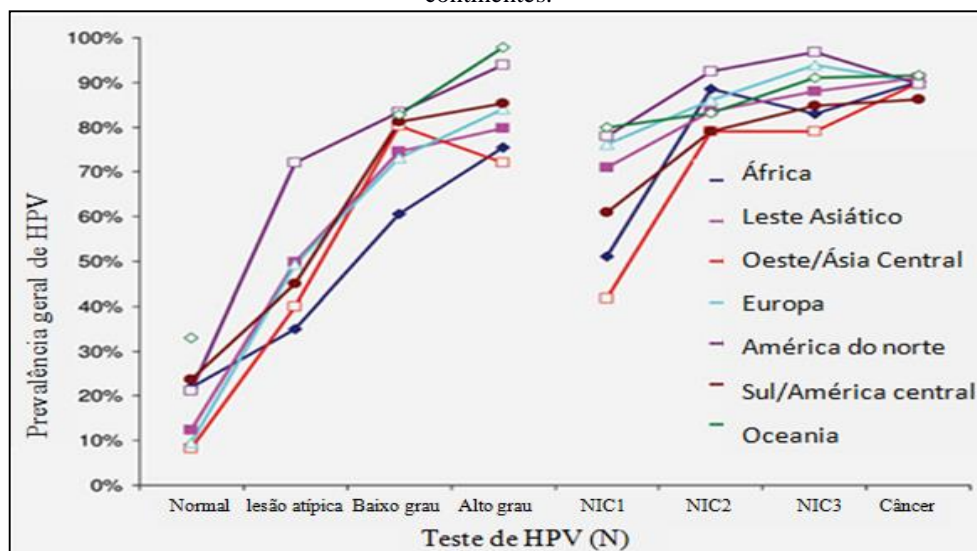
prevalência geral de 17,8% e, dividindo por faixa etária, foi de 27,1% (<25 anos); 21,3% (entre 25-34 anos); 12,1% (35-44 anos); 12% (45-54 anos) e 13,9% (55-65 anos) (RAMA *et al.*, 2008).

No Rio de Janeiro, em uma pesquisa com 120 mulheres, houve prevalência geral de 56,7%, sendo que, no grupo com NIC (grupo I), a prevalência foi de 95% e, destas, 20 % apresentaram múltiplas infecções. Já nas assintomáticas (grupo II) a ocorrência foi de 18,3% e não houve casos de múltiplas infecções. Além disso, ambos os grupos se caracterizaram por serem de mulheres com baixa escolaridade, com coitarca antes dos 17 anos, histórico de 3 ou mais parceiros sexuais durante a vida, pelo menos 2 filhos e história de DST (AFONSO *et al.*, 2013).

No Pará, Pinto *et al* (2011) estudaram 444 mulheres (233 da zona urbana e 211 da zona rural) nos Municípios de Belém e Tucuruí, onde a prevalência geral foi de 14,6%, sendo os picos de infecção recorrentes nas faixas etárias dos 13-25 e após 45 anos. O primeiro pico de prevalência teria ocorrido em razão do uso inadequado do preservativo e do maior convívio social, na medida em que as mulheres teriam maiores possibilidades de encontrarem parceiros sexuais; já o segundo pico de prevalência seria em decorrência do histórico de tabagismo, uso prolongado de anticoncepcionais orais, história progressiva de DST e número de parceiros sexuais durante a vida e no último ano. Além disso, foram encontrados fatores de risco que influenciaram de forma diferenciada na população urbana e rural. Entre as mulheres com citologia normal houve prevalência de 15% na cidade de Belém e 14,3% em Tucuruí.

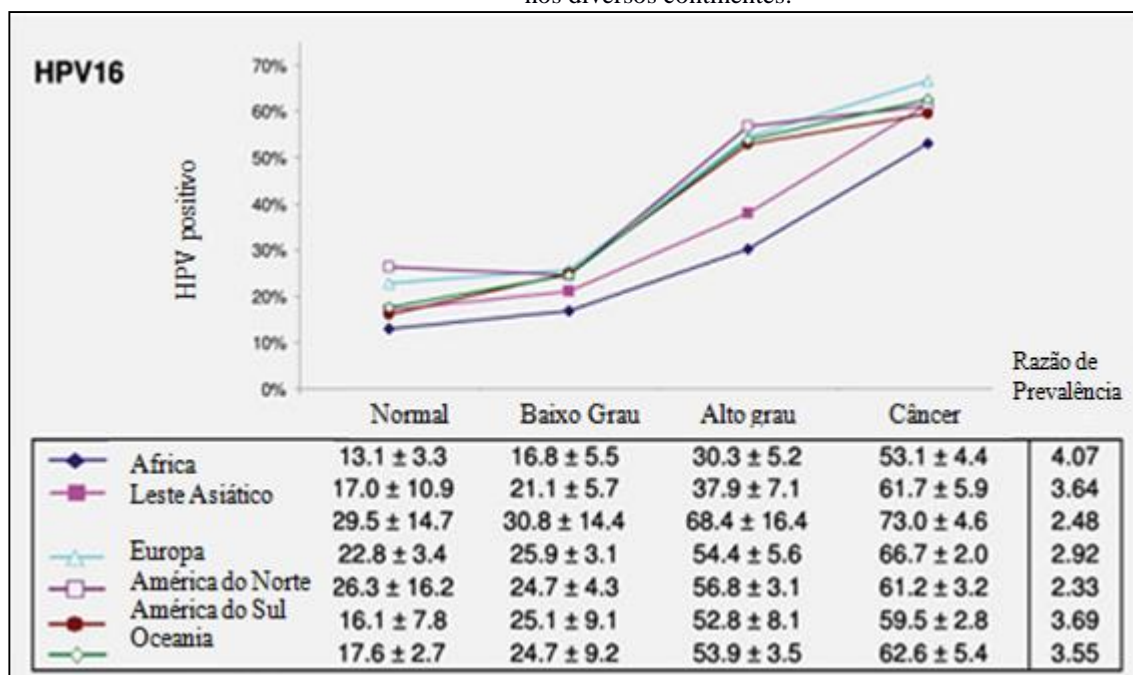
Os estudos de predominância da infecção pelo HPV mostram que a frequência desta infecção aumenta com a severidade das lesões no colo uterino. Em lesões normais a prevalência do HPV é de 12% e pode chegar a 85-95% nos carcinomas (Figuras 8, 9 e 10) (GUAN *et al.*, 2012).

Figura 8 – Prevalência de HPV, conforme o grau de lesão na citologia, nos diversos continentes.



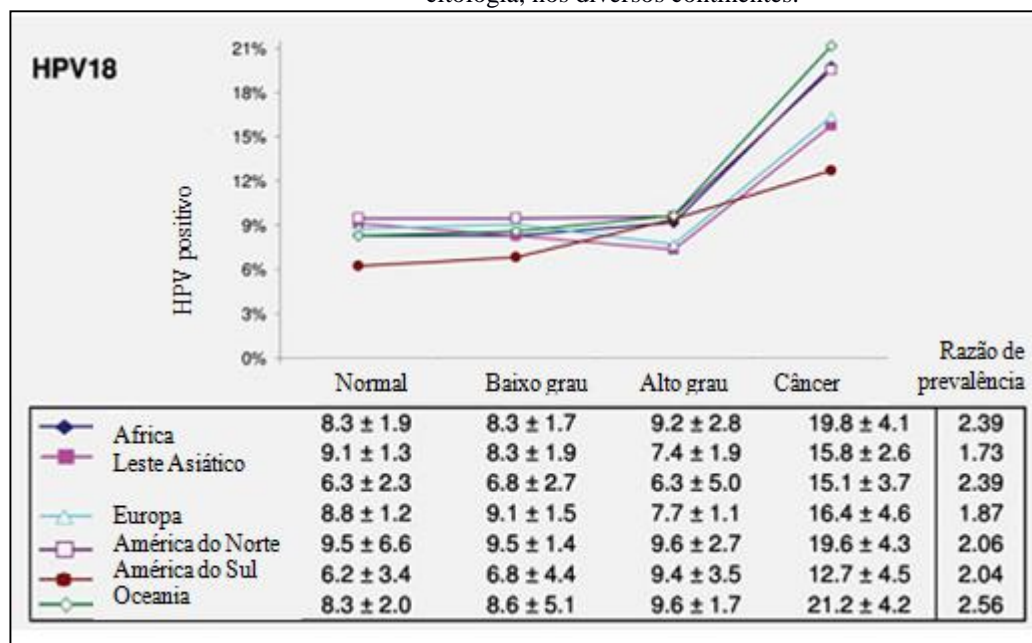
Fonte: GUAN *et al.*, 2012.

Figura 9 – Prevalência de HPV 16, conforme o grau de lesão na citologia, nos diversos continentes.



Fonte: Guanet *et al.*, 2012.

Figura 10 – Prevalência de HPV 18, segundo o grau de lesão na citologia, nos diversos continentes.



Fonte: Guanet *et al.*, 2012.

As figuras 9 e 10 mostram a prevalência de HPV 16 e 18 de acordo com os NICs em diversos continentes. Na primeira figura, observa-se um crescimento da predominância do HPV 16 de acordo com o NIC, sendo maior na Ásia e menor na África e taxas de 2.33 na América do Norte a 4.07 na África. Na segunda, também ocorre aumento da prevalência dos tipos 16 e 18 de acordo com a severidade da lesão, mas com pequena variação até o NIC3 e, assim, um considerável aumento para ICC – ocorrendo em menor proporção na América do Sul (GUAN *et al.*, 2012).

2.5 MUNICÍPIO DE BRAGANÇA

O município de Bragança está localizado no nordeste do estado do Pará, à margem esquerda do rio Caeté e cerca de 220 km de distância da capital do estado. O principal acesso é realizado por via rodoviária federal ou estadual sendo a segunda via mais utilizada a fluvial, principalmente por barcos pesqueiros, além de pequenas embarcações que ainda executam transporte de carga e passageiros para as principais localidades ribeirinhas situadas nas bacias hidrográficas da região, principalmente nas bacias dos rios Caeté e Crumajó e localidades da baixada maranhense (SETUR-PA, 2013).

As bacias hidrográficas são de grande relevância social e econômica, pois representam uma área considerável no espaço municipal correspondente a 105,50 Km², cerca de 4,50% do

município. São vias naturais de acesso às vilas e povoados e possuem um grande potencial pesqueiro, turístico e de agricultura, atividades estas integrantes da economia municipal (SETUR-PA, 2013).

Bragança apresenta população de 121.528 habitantes. Segundo dados do último censo, em 2010, a população era de 113.227 habitantes (64,14% da população era urbana e 35,86% era rural) dentre estes, 55.936 eram mulheres (49,4%), sendo que, 9.315 possuíam 25 anos ou mais e, destas, 6.018 possuíam ensino fundamental incompleto ou eram analfabetas (IBGE, 2016; SIIS, 2016).

Quanto à saúde, ainda segundo o referido censo, ocorreram 183 óbitos na população geral, sendo 88 entre as mulheres; o câncer (tipo não especificado) foi a segunda causa de internação hospitalar, perdendo apenas para doenças infecciosas e parasitárias sendo responsável por um óbito, neste caso, de uma mulher. Em 2014 ocorreram 206 óbitos, destes, 94 na população feminina, sendo o câncer (também não especificado) a sétima causa de mortalidade tanto em mulheres como na população geral (9 casos, sendo 4 em mulheres) (IBGE, 2016).

Em Bragança atualmente existem 28 estabelecimentos de saúde, sendo doze Unidades de Saúde da Família (USF) - um dos locais de coleta de dados desta pesquisa – isto é, 05 na zona urbana e 07 na zona rural, localizados em comunidades e bairros abaixo descritos (SETUR-PA, 2016):

- USF Aldeia
- USF Vila Sinhá
- USF Perpétuo Socorro
- USF Samaumapara
- USF Taíra
- USF Treme
- USF Caratateua
- USF Bacuriteua
- USF Santo Antônio dos Monteiro
- USF Jiquiri
- USF Nova Mocajuba
- USF Ajuruteua

As unidades de saúde desenvolvem atendimentos de consulta médica, de enfermagem, odontologia, visitas domiciliares e serviços de agentes comunitários de saúde em ações de educação profissional e distribuição de medicamentos (SETUR-PA, 2016).

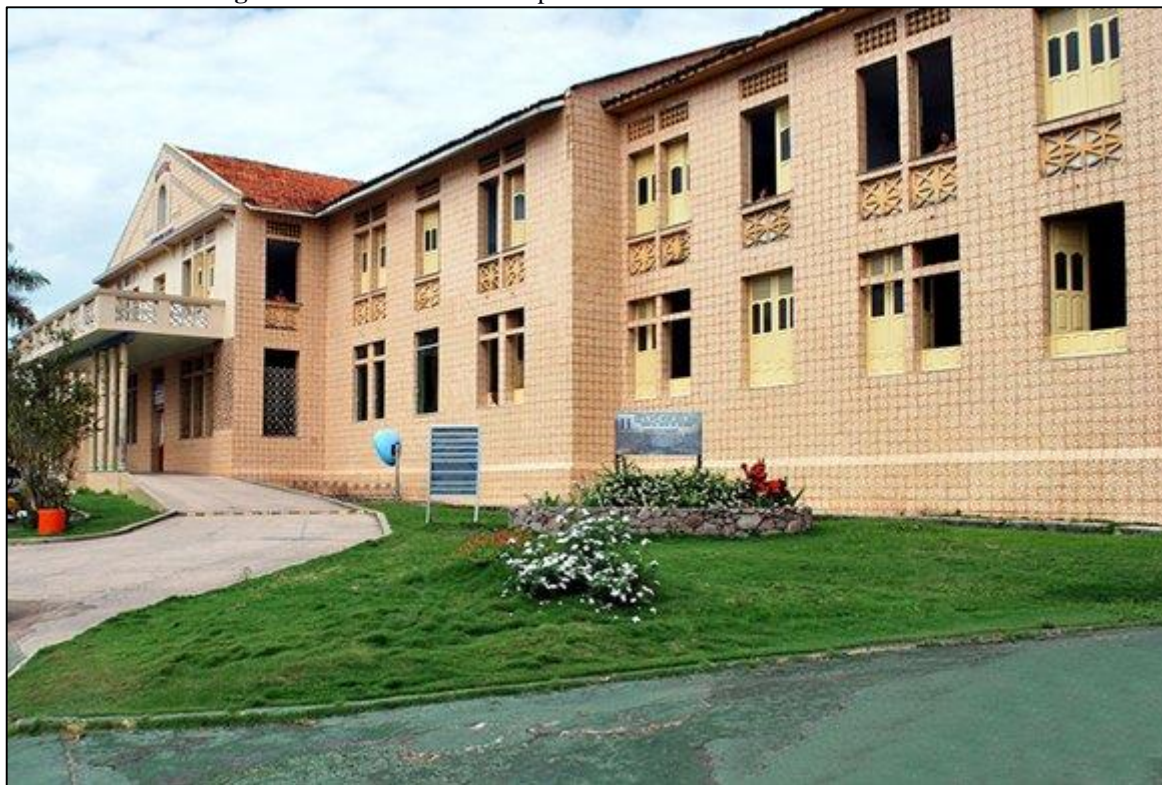
Além das USFs, existem três hospitais, dentre eles, o Hospital Antônio Maria Zaccaria (local escolhido para a coleta de dados). Este foi fundado em 1952 pelo padre barnabita de mesmo nome, e inicialmente seu objetivo era funcionar como maternidade, apesar da falta de recursos e com um quadro clínico formado por apenas três enfermeiras e um médico esporádico. Posteriormente o hospital passou a integrar atendimento ao público diverso (Ver Figuras 11 e 12) (HSMASZ, 2016).

Figura 11– Construção do Hospital Antonio Maria Zaccaria



Fonte: www.hsmaz.com.br

Figura 12 – Foto atual do Hospital Antonio Maria Zaccaria.



Fonte: www.hsamz.com.br

Atualmente o hospital conta com diversas especialidades da área da saúde e passou a ser reconhecido como sociedade civil do tipo filantrópica. Além das especialidades, possui programas específicos de atendimento, são eles:

- PROAME: busca conscientizar parturientes da importância do aleitamento materno como ato de amor;
- IHAC (Iniciativa Hospital Amigo da Criança): programa de incentivo ao aleitamento materno e educação dos profissionais de saúde e das parturientes no combate aos substitutivos do leite materno;
- Banco de leite: captação, armazenamento de leite materno;
- Brinquedoteca: espaço de lazer e educação de crianças;
- Projeto nascer: busca reduzir a morbi-mortalidade associada transmissão vertical de HIV (em português, SIDA-Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) e da sífilis congênita, por meio de teste sorológicos durante o período gestacional;
- Cidadania com saúde: são ações de assistência social e de saúde, como exames laboratoriais, imunização e expedição de documentos, em parceria com órgãos governamentais e não governamentais, líderes comunitários e voluntários.

- NUVE (Núcleo de Vigilância Epidemiológica): informa sobre doenças de notificação compulsória à Secretaria de Vigilância em Saúde, ao paciente e ao acompanhante de forma a prevenir e tratar doenças.

O “Hospital Amigo da Criança”, assim autodenominado, tem como missão cuidar da vida de forma humanizada através da assistência social na área da saúde, sem qualquer discriminação, na defesa e garantia do direito das famílias e cidadãos em estado de vulnerabilidade social. Apresenta como parte de sua visão ser modelo de gestão em saúde através da geração de conhecimento e possui perspectiva de ser reconhecido como instituição de ensino (HSMAZ, 2016). Desse modo, esta pesquisa foi mais uma extensão dos objetivos do Hospital Antônio Maria Zaccaria na busca da assistência às mulheres da região bragantina e no auxílio de produção de conhecimento, em especial de uma realidade da região amazônica.

3. JUSTIFICATIVA

O HPV é a DST mais comum no mundo e o agente etiológico do câncer de colo uterino, considerado um grande problema de saúde pública. Estudos comprovaram que 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais tipos de HPV em algum momento de suas vidas. Essa porcentagem pode ser ainda maior em homens. Estima-se que entre 25% e 50% da população feminina e 50% da população masculina mundial esteja infectada pelo HPV. A maioria das infecções por HPV é assintomática e transitória, sendo combatida espontaneamente pelo sistema imunológico de seis meses até dois anos após a infecção. Porém, uma parte das mulheres infectadas apresenta infecção persistente, tendo grandes chances de desenvolver o câncer (INCA, 2014; RAMA *et al.*, 2008).

Apesar do câncer de colo uterino apresentar alta probabilidade de prevenção e cura, muitas mulheres são diagnosticadas em estágios avançados. Embora disponível na rede pública o exame de citologia, muitas mulheres, por falta de conhecimento ou mesmo por dificuldades no acesso a esse exame, não o realizam, chegando ao atendimento médico em estágio avançado (SADOVISKY *et al.*, 2015).

O Estado do Pará, localizado na porção oriental da Amazônia brasileira, apresenta uma das maiores prevalências de câncer de colo uterino no Brasil e também altas prevalência da infecção genital pelo HPV. É um estado de grande extensão territorial, com grandes desigualdades sociais, o que implica na dificuldade de acesso a serviços de saúde. A falta de assistência básica, aliada a pobreza, a falta de infraestrutura e de informações, eleva a suscetibilidade da população de adquirirem várias doenças, principalmente as que apresentam rota de transmissão sexual. (PINTO *et al.*, 2011; INCA, 2016).

O Município de Bragança é localizado no Nordeste do Estado do Pará, à margem esquerda do rio Caeté, e cerca de 220 km de distante da capital do estado. Estudos relacionados à saúde da mulher são de grande importância para a região, principalmente visando à prevenção do desenvolvimento de câncer de colo uterino. Poucos estudos foram realizados no Pará referente à prevalência do HPV, principalmente nessa região. Nesse contexto, fica clara a necessidade de estudos para esta região que avaliem os aspectos epidemiológicos da infecção genital pelo HPV em mulheres sexualmente ativas, e assim, avaliar os verdadeiros riscos do desenvolvimento de câncer de colo uterino. Com isso, podem-se traçar estratégias em saúde para melhor atender esta população (IBGE, 2016; VIEIRA *et al.*, 2015).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo central desta pesquisa foi realizar um estudo epidemiológico da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência da infecção genital pelo HPV na população estudada;
- Determinar a prevalência dos subtipos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58 na população estudada;
- Descrever os fatores sócio-comportamentais da população estudada;
- Descrever a prevalência do HPV e os fatores sócio-comportamentais na população estudada de acordo com a faixa etária;
- Associar os fatores de risco com a presença do HPV.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi financiado por FAPESPA/CNPQ e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical – UFPA, CAAE: 20824313.8.0000.5172 (Anexo 1). Conforme as normas da resolução 466/2012 do CNS, a coleta de dados e amostras ocorreram após a autorização dos voluntários através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice A).

5.2 RISCOS E BENEFÍCIOS

5.2.1 Riscos para o participante da pesquisa:

Ter seus dados clínicos e pessoais divulgados inadvertidamente. Sofrer constrangimento e desconforto físico em razão do exame de PCCU.

Para minimizar os riscos apresentados os pesquisadores propuseram:

- Utilizar apenas o número de registro hospitalar ao invés do nome da participante da pesquisa;

- Somente os pesquisadores tiveram acesso ao banco de dados e a coleta das informações junto às participantes;

- As participantes da pesquisa responderam individualmente e reservadamente, ao questionário apresentado pelos pesquisadores;

- Foi informado à participante da pesquisa como seria realizada a colheita de dados e sobre os possíveis desconfortos, além de que, a colheita de dados seria realizada por profissional da saúde com experiência neste tipo de exame e em local reservado;

- Os questionários ficarão guardados somente com o pesquisador responsável pela pesquisa, até o momento da publicação de seus resultados em forma de artigo sendo posteriormente incinerados.

- A eliminação do material de pesquisa, por meio de incineração, apenas será realizada após o fornecimento de informações às participantes da pesquisa que desejem saber seus resultados, sendo que não poderão conhecer resultados de exames de outras participantes.

5.2.2 Benefícios para as participantes da pesquisa:

- Proporcionar maior conhecimento em relação à possível acometimento pelo HPV, orientando quanto a medidas preventivas e direcionando-as, em caso de detecção positiva, para um tratamento adequado e precoce.

- Evitar que a participante da pesquisa, caso acometida pelo HPV e ainda não possua câncer de colo do útero, tenha evolução natural da doença, sem tratamento algum.

5.2.3 Benefícios para a comunidade científica:

- Apresentar à comunidade científica uma realidade vivenciada por uma comunidade da região Amazônica na qual são escassos dados da literatura.

- Alertar a sociedade, e em especial as autoridades e órgãos responsáveis por políticas públicas de saúde voltadas para o Município de Bragança, sobre o comportamento do HPV em mulheres bragantinas;

- Estimular novas publicações e pesquisas que envolvam o tema abordado, enriquecendo o conhecimento sobre o assunto.

5.3 TIPO DE ESTUDO

A pesquisa se propôs a realizar um estudo clínico observacional transversal e analítico.

5.4 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Todo o estudo foi realizado no Hospital Regional de Bragança Antônio Maria Zaccaria e nas unidades de saúde do município de Bragança, Estado do Pará.

5.5 AMOSTRA

A amostra foi composta por conveniência, com 155 mulheres atendidas no município de Bragança, as quais foram atendidas no programa de controle do câncer do colo uterino. Foram coletados dados epidemiológicos e amostra biológica de cada paciente. Destas 155 mulheres, três foram excluídas por apresentar ausência de DNA na amostra biológica, totalizando 152 participantes.

5.5.1 Critérios de Inclusão

Foram aceitas no estudo mulheres com idade de 18 anos ou mais, atendidas na cidade de Bragança, que concordaram em participar da pesquisa através da assinatura do TCLE;

5.5.2 Critérios de Exclusão

Participantes da pesquisa que não conseguiram responder ao questionário ou realizar exame de PCCU ou que após exame, tenha a amostra da cérvix uterina inutilizada (seja por mal acondicionamento da amostra ou técnica inadequada para extração de DNA). Adicionalmente, mulheres com suspeita ou gravidez confirmada, em razão de serem mais vulneráveis a infecções, resultando em possível alteração dos resultados, mulheres em período menstrual ou com deformidades genitais que impeçam a realização de PCCU.

5.6 COLHEITA DE DADOS E AMOSTRAS BIOLÓGICAS

A coleta de dados foi realizada com um formulário clínico epidemiológico (Apêndice B). As informações coletadas consistiram em dados sócio-demográficos, como idade, situação conjugal e escolaridade atual; tabagismo e uso de álcool atual ou passado; antecedente ginecológico: menarca, data da última menstruação, início da atividade sexual, número de parceiros durante toda a vida e no último ano, número de parceiros novos no último ano, realização de exame preventivo regular ou não, antecedente de doenças sexualmente transmissíveis; antecedente obstétrico: número de gestações, número de partos, número de abortos provocados ou espontâneos, idade da 1ª gestação.

As amostras biológicas, células do colo uterino, foram coletadas através de raspado com escova estéril (kit para coleta de colpocitologia oncótica da Libbs®) da mucosa cervical. A escova foi mergulhada em um tubo de 15 ml com PBS (solução salina tamponada com fosfato), que foi lavada no PBS para que as células fiquem em solução. Em seguida, o tubo foi centrifugado a 2000 rpm para a precipitação das células, que foram lavadas 3 vezes com PBS. Na última lavagem foi deixado 200 µL de PBS sobre o pellet de células e, em seguida, a amostra foi congelada em freezer -20°C.

5.6.1 Procedimentos Laboratoriais

5.6.1.1 Extração de DNA

A extração foi realizada de acordo com o protocolo do *Purelink™ GenomicDNA mini kit* (Invitrogen, Carlsbad, Estados Unidos).

Primeiramente foi adicionado em um microtubo de 1,5 ml: 200 µl de esfoliado celular do colo uterino, 20 µl de proteinase K (20 mg/ml) e 20 µl de RNAase A (20 mg/ml). Em seguida, o mix foi levado para agitação e incubado durante 2 minutos. Posteriormente foram adicionados 200 µl de Tampão de Lise e então agitado novamente e colocado em banho-maria a 55°C por 10 minutos.

Retirado do banho-maria, colocou-se 200µl de etanol absoluto e realizou-se a transferência da amostra para a coluna do *kit* acoplada ao tubo coletor. Posteriormente, foram iniciados três ciclos de centrifugação durante 1 minuto a 10.000 rotações/minuto (rpm) em centrífuga Eppendorf (5415R), seguida de transferência da amostra da coluna de um tubo coletor para outro, após isto, houve descarte do primeiro tubo coletor e adição de 500 µl de Solução.

No ciclo 1, a solução utilizada foi a Solução de Lavagem I; no ciclo 2, Solução de Lavagem Tipo II e no ciclo 3, há uma centrifugação seca de 13.000 rpm/3 minutos, transferência do conteúdo da amostra da coluna para um microtubo de 1,5 µl adição de solução de 100 µl de água destilada/deionizada *Purelinkem* cada coluna para eluição do DNA. Após a eluição do DNA, ocorre uma última centrifugação a 13.000 rpm/minuto e acondicionamento do DNA a -20°C.

Para a pesquisa do DNA do HPV, foi empregado o método de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Inicialmente realizou-se uma reação de PCR com oligonucleotídeos iniciadores para o gene constitutivo da globina, atestando, assim a qualidade da amostra de DNA.

5.6.1.2 Detecção do vírus HPV

Para detecção do HPV foi utilizada a técnica de biologia molecular conhecida como “Nested-PCR” capaz de detectar a presença de um ácido nucleico desse vírus, mesmo que em quantidades ínfimas. Essa técnica nada mais é do que a reação em cadeia de polimerase (PCR) realizada em duas etapas, o que permite amplificação em milhões de vezes de um determinado trecho de DNA.

Nesta técnica inicialmente se realizou uma PCR, utilizando os oligonucleotídeos iniciadores MY9 (5'-CGT CCM ARR GGA WAC TGA TC-3') e MY11 (5'-GCM CAG GGW CAT AAY AAT GG-3') e GP5 (5'-TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC-3') e GP6 (5'-GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C-3'). Na primeira reação de PCR, utiliza-se 100ng de DNA, 10 uL de GoTaq Green (Promega), 1µL de cada oligonucleotídeos iniciador a 10pM e água ultrapura em quantidade suficiente (qsp) para 20µL de mix de reação. A ciclagem foi composta por: um ciclo de desnaturação inicial de 94°C por 5 minutos, e 35 ciclos da amplificação de PCR foram executados. Cada ciclo consistiu em 94°C por 30 segundos, 56°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos. A extensão final ocorreu a 72°C por 5 minutos.

Em seguida as amostras foram submetidas à eletroforese em gel de agarose a 1% em solução de Tris-borato-EDTA (TBE) e corado com brometo de etídio. As amostras positivas que apresentarem uma banda de 440 pares de bases (pb) foram consideradas positivas.

As amostras negativas seguiram para a segunda PCR, sendo realizada com os oligonucleotídeos GP05/06, que amplificaram a sensibilidade da técnica na detecção do vírus. Para a segunda PCR, utiliza-se 1 µL do produto amplificado na primeira reação, adicionando-se 10 µL de GoTaq Green (Promega), 1µL de cada oligonucleotídeos iniciador a 10 pM e água ultrapura em quantidade suficiente para 20µL de mix de reação. A ciclagem foi igual a descrita anteriormente. Em seguida, os produtos foram submetidos à eletroforese, consideraram-se positivas as amostras que apresentassem um fragmento de 250 pb à visualização sob luz ultravioleta.

5.6.1.3 Tipagem do vírus HPV

As amostras positivas para o HPV foram testadas para nove subtipos do mesmo e, para isso, foi realizada a PCR em tempo real utilizando sondas Prime Time (IDT, Promega) específicas para cada subtipo de HPV (tipo 6 e 11 de baixo risco; tipo 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 de alto risco oncogênico). Cada reação consistiu de 100ng de DNA, 200 nM das sondas PrimeTime 20X, 10 µL de mix de reação Platinum® qPCRSuperMix-UDG (Invitrogen) e água ultrapura qsp 20 µL. Foram executados 35 ciclos de 95°C por 30 segundos e 60°C por 30 segundos. Os resultados foram analisados pelo StepOnePlus V2 software (AppliedBiosystems).

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a realização da coleta de dados, as informações foram digitadas e tabuladas em banco de dados para análise estatística dos mesmos. O banco de dados, os testes estatísticos, bem como as tabelas e os gráficos, foram construídos no Software Bioestat 5.0 (Sociedade Civil Mimirauá, Manaus, Brasil) e Excel 2010 (Microsoft Corporated, Estados Unidos). De acordo com a natureza das variáveis, realizou-se análise estatística descritiva, no qual se informou os valores percentuais dos resultados obtidos, bem como medidas de tendência central e dispersão das variáveis independentes.

Para verificar a associação dos fatores de risco com a possível presença de HPV e, para análise bivariada de cada fator de risco versus faixa etária, foram realizados o teste G.

6. RESULTADOS

Foram coletadas 155 amostras de mulheres atendidas no município de Bragança, das quais 3 foram excluídas em razão de ausência de DNA na amostra extraída, totalizando, dessa maneira, 152 amostras. A prevalência de infecção genital pelo HPV nesta população foi de 37,5%, ou seja, 57 amostras positivas.

A Tabela 1 apresenta o perfil sócio demográfico das participantes, no qual se identificou serem essas mulheres predominantemente pertencentes à faixa etária entre os 26 - 45 anos (46,71%); solteiras/separadas/viúvas (74,34%); com escolaridade de até o ensino fundamental incompleto (52,63%); fumantes (67,10%) e não etilistas (55,26%).

Tabela 1 – Perfil sócio demográfico e comportamental das mulheres estudadas

VARIÁVEIS	Total	%
IDADE	152	100
≤25 anos	36	23,68
26 a 45 anos	71	46,71
> 45anos	45	29,60
ESTADO CIVIL	152	100
Casada/companheiro	39	25,65
Solteira/separada/viúva	113	74,34
ESCOLARIDADE	152	100
Analfabeta/fundamental incompleto	80	52,63
Fundamental completo	6	3,94
Médio incompleto	18	11,84
A partir de Médio completo	48	37,57
TABAGISMO	152	100
Sim	102	67,10
Não	50	32,89
ETILISMO	152	100
Sim	68	44,73
Não	84	55,26

Fonte: dados colhidos pela autora.

A Tabela 2 descreve o comportamento sexual e reprodutivo das participantes da pesquisa. Do total da amostra, apenas 144 responderam a idade da primeira relação sexual, assim como a quantidade de parceiros sexuais durante a vida, sendo a maioria com coitarca a partir dos 15 anos (64,58%) e com até 1 parceiro sexual (48,61%), contudo não diferenciando muito da percentagem daquelas que tiveram de 2 a 5 parceiros (46,52%). A respeito de métodos

contraceptivos, a maioria não fez uso de anticoncepcional oral (57,23%). O uso de preservativos na vida foi relatado pela maioria das mulheres (70,34%), porém quanto à frequência, a maioria das mulheres afirmou utilizar às vezes ou nunca. A frequência da realização de PCCU foi, em sua maioria, de 2 a 5 exames na vida.

A respeito dos aspectos reprodutivos, observou-se maior prevalência do HPV em mulheres com três ou mais gestações, e naquelas com histórico de nenhum ou apenas um parto e sem ocorrência de aborto (Tabela 2).

Tabela 2 – Perfil de Comportamento Sexual e Reprodutivo das Mulheres Pesquisadas.

VARIÁVEIS	Total	%
Coitarca	144	100
Até 15 anos	51	35,41
> 15 anos	93	64,58
Parceiros na vida	144	100
0 a 1	70	48,61
2 a 5	67	46,52
>5	7	4,86
Uso de anticoncepcional	152	100
Não	87	57,23
Sim	65	42,76
Uso de preservativo	152	100
Não	45	29,60
Sim	107	70,34
Frequência de uso de preservativo	151	100
Em todas as relações	16	10,59
Às vezes	93	61,58
Nunca	42	27,81
Exames de PCCU	152	100
Este é o primeiro	28	18,42
2 a 5	97	63,81
>5	27	17,76
Número de gestações	152	100
0 ou 2	71	46,71
3 ou mais	81	53,82
Partos	152	100
0 ou 1	80	52,63
2 ou mais	72	47,36
Abortos	152	100
Zero	118	77,63
1 ou mais	34	22,36

A Tabela 3 mostra a prevalência da infecção pelo HPV em relação às variáveis sócio demográficas, sendo que nenhuma das variáveis apresentou associação com a infecção genital pelo HPV. Porém vale destacar alguns achados. Verificou-se que a faixa etária mais acometida pela infecção foi de 18 a 25 anos (41,6%), diminuindo com a idade. Quanto ao estado civil, houve maior prevalência de infecção por HPV entre as mulheres com 43,58% (Tabela 3).

Em relação à escolaridade, foi observado que a prevalência de HPV aumentou de acordo com a escolaridade, sendo que as mulheres com escolaridade a partir do ensino médio completo foram as mais cometidas pela infecção pelo HPV com 47,91% (Tabela 3).

A respeito do tabagismo e etilismo, houve maior prevalência entre as não tabagistas e entre aquelas que ingeriam bebidas alcoólicas (Tabela 3).

Tabela 3 – Prevalência de HPV em função de variáveis sócio demográficas.

Variáveis	Total	DNA HPV		p-valor*
		Positivo	Frequência (%)	
Idade				
18 a 25 anos	36	15	41,6	0,9032
26 a 44 anos	65	24	36,9	
45 a mais anos	50	17	34	
ESTADO CIVIL				
Casada/companheiro	39	17	43,58	0,472
Solteira/separada/viúva	113	40	35,39	
ESCOLARIDADE				
Analfabeta/fundamental incompleto	80	26	32,5	0,5901
Fundamental completo	6	1	16,66	
Médio incompleto	18	7	38,88	
A partir de Médio completo	48	23	47,91	
Tabagismo				
Não	152	50	49,01	0,522
Sim	50	19	38	

Continuação Tabela 03

Variáveis	Total	DNA HPV		p-valor*
		Positivo	Frequência (%)	
Etilismo	152			
Não	68	23	33,8	0,6797
Sim	84	34	40,47	

* Teste G para amostras independentes (nível de significância = 0,05).

Fonte: dados colhidos pela autora.

A Tabela 4 descreve as variáveis comportamentais, sexuais, ginecológicas e reprodutivas em relação à infecção pelo HPV. Entre as mulheres infectadas pelo vírus, observou-se que a maior prevalência da infecção pelo HPV ocorreu entre as mulheres que realizaram a coitarca após 15 anos (40,86%). Quanto ao número de parceiros, as que tiveram mais de 5 parceiros na vida foram as mais acometidas pela infecção (57,14%). Igualmente visto para as mulheres que se relacionaram com um ou mais parceiros sexuais no último ano (57,14%), seguido das mulheres que tiveram pelo menos um parceiro novo no último ano (37,58%). Entre as variáveis ginecológicas, as mulheres que não fizeram uso de anticoncepcional (41,37%), com até duas gestações (38,02%), um parto (38,75%), e pelo menos um aborto (47,05%), apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (Tabela 4).

Quanto ao uso de preservativo, as mulheres que fizeram uso em algum momento da vida, apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (42,05%) em relação àquelas que nunca usaram (26,66%). Com relação à frequência do uso do preservativo, a maior prevalência ocorreu entre as mulheres que utilizavam “as vezes” (41,93%) (Tabela 4).

A maior prevalência da infecção pelo HPV foi encontrada nas mulheres que estavam fazendo pela primeira vez exame de PCCU (46,42%). Novamente, nenhuma das variáveis foi associada à infecção genital pelo HPV.

Tabela 4 – Prevalência de HPV em Função de Variáveis Ginecológicas, Sexuais e Reprodutivas.

Variáveis	Total	DNA HPV		p-valor*
		Positivas	Frequência (%)	
Coitarca	144			
Até 15 anos	51	16	31,37	0,3448
> 15 anos	93	38	40,86	
Parceiros na vida	144			
0 a 1	70	22	31,42	0,665
2 a 5	67	25	37,31	
>5	7	4	57,14	
Nº de parceiros sexuais no último ano	151			
Nenhum	10	3	30	0,9913
1 ou mais	141	53	37,58	
Nº de parceiros sexuais novos no último ano	152			
1 ou mais	142	54	38,02	0,7439
Nenhum	10	3	30,7	
Uso de anticoncepcional oral	152			
Não	87	36	41,37	0,5373
Sim	65	21	32,3	
Uso de preservativo	152			
Não	45	12	26,66	0,2882
Sim	107	45	42,05	
Frequência de uso de preservativo	151			
Em todas as relações	16	6	37,5	0,5965
Às vezes	93	39	41,93	
Nunca	42	12	28,57	
Exames de PCCU	152			
Este é o primeiro	28	13	46,42	0,7068
2 a 5	97	33	34,02	
>5	27	11	40,74	
Número de gestações	152			
0 ou 2	71	27	38,02	0,9436
3 ou mais	81	30	37,02	

Continuação Tabela 04

Variáveis	Total	DNA HPV		p-valor*
		Positivas	Frequência (%)	
Partos	152			
0 ou 1	80	31	38,75	0,9436
2 ou mais	72	26	36,11	
Abortos	152			
Zero	118	41	34,74	0,4975
1 ou mais	34	16	47,05	

*: Teste G para amostras independentes (nível de significância = 0,05).

Fonte: dados colhidos pela autora.

Como os resultados não revelaram associação entre as variáveis e a infecção pelo HPV, os dados foram novamente analisados, porém separando as mulheres em faixas etárias.

A tabela 5 mostra a predominância do HPV em relação aos fatores de risco sócio demográficos. Observou-se que a maior prevalência da infecção pelo HPV ocorreu nas mulheres solteiras/separadas/viúvas entre as mulheres nas faixas etárias de 18 a 25 anos e 26 a 44 anos. Diferentemente das mulheres com mais de 45 anos, nas quais a maior prevalência ocorreu entre as casadas.

Em relação à escolaridade, nota-se que a infecção pelo HPV ocorreu principalmente em mulheres que apresentaram o ensino fundamental completo, na faixa dos 18 a 25 anos. Já a partir dos 26 anos, houve maior prevalência naquelas com nível médio completo (Tabela 5).

Tabela 5 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco sócio demográficos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra geral, do Município de Bragança – PA, 2014.

Variáveis	Faixa Etária								
	18 a 25 anos			26 a 44 anos			45 a mais anos		
	Total	HPV	%	Total	HPV	%	Total	HPV	%
Situação conjugal									
Solteira/Separada/Viúva	13	6	46,15	10	6	60	15	4	26,66
Casada/União Estável	23	9	39,13	55	18	32,72	35	13	37,14
p-valor ¹		0,95			0,2			0,69	

Continuação Tabela 05

Variáveis	Faixa Etária								
	18 a 25 anos			26 a 44 anos			45 a mais anos		
	Total	HPV	%	Total	HPV	%	Total	HPV	%
Escolaridade									
Analfabeta/Fundamental incompleto	12	3	25	37	15	40,54	30	8	26,66
Fundamental completo	1	1	100	4	0	0	1	0	0
Médio incompleto	11	6	54,54	4	1	25	3	0	0
A partir do médio completo	12	5	41,66	21	10	47,61	15	8	53,33
p-valor ¹	0,35			0,2			0,17		

¹ Teste G para amostras independentes (nível de significância = 0,05).

Fonte: dados colhidos pela autora

Quanto ao comportamento sexual, em relação à coitarca, verifica-se que em todas as faixas etárias, a maior prevalência ocorreu em mulheres que realizaram a coitarca após 15 anos (Tabela 6).

No que se refere ao número de parceiros sexuais, houve maior ocorrência de casos de HPV em mulheres que tiveram apenas um parceiro na faixa etária de 18 a 25 anos e 26 a 44 anos. Mas a partir dos 45 anos, a maioria dos casos ocorreu naquelas que tiveram mais de um parceiro sexual durante a vida. No que diz respeito ao número de parceiros sexuais no último ano, nas faixas etárias de 18 a 25 e acima de 45 anos, a maior prevalência de infecção pelo HPV ocorreu nas mulheres com 1 ou mais parceiros. O mesmo foi visto para parceiros novos no último ano em todas as faixas etárias, conforme apresentado na tabela abaixo:

Tabela 6 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores sexuais para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias.

Variáveis	Faixa Etária								
	18 a 25 anos			26 a 44 anos			45 a mais anos		
	Total	HPV	%	Total	HPV	%	Total	HPV	%
Coitarca									
Menor ou igual a 15 anos	19	6	37,57	23	8	34,78	9	2	22,22
Maior que 15 anos	16	8	50	37	17	45,94	40	14	35
p-valor ¹	0,44			0,55			0,72		
Nº de parceiros sexuais durante a vida									
Até 1	15	7	46,66	24	7	29,16	31	8	25,80
2 ou mais	20	8	40	11	3	27,27	16	5	31,25
p-valor ¹	0,96			0,77			0,95		

Continuação Tabela 06

Variáveis	Faixa Etária								
	18 a 25 anos			26 a 44 anos			45 a mais anos		
	Total	HPV	%	Total	HPV	%	Total	HPV	%
Nº de parceiros sexuais no último ano									
Nenhum	0	0	0	2	1	50	8	2	25
1 ou mais	36	15	41,66	63	24	30,09	42	14	33,33
p-valor ¹	--			0,68			0,96		
Nº de parceiros sexuais novos no último ano									
Nenhum	34	14	41,17	60	23	38,33	48	15	31,25
1 ou mais	2	1	50	5	2	40	2	1	50
p-valor ¹	0,61			0,68			0,82		

--: não foi possível realizar teste estatístico em razão de casela número zero, ou seja, entre 13 e 25 todas as participantes possuíam pelo menos um parceiro sexual no último ano.

¹ Teste G para amostras independentes (nível de significância = 0,05).

Fonte: dados coletados pela autora.

A Tabela 7 mostra a prevalência do HPV em relação aos fatores ginecológicos e reprodutivos. A análise dos dados relativos ao uso de preservativo permitiu verificar que, em todas as faixas etárias, a prevalência da infecção pelo HPV ocorreu em mulheres que já fizeram uso deste. Isso também foi evidenciado nas mulheres que fazem uso irregular do mesmo, conforme indicado na referida tabela.

No que tange ao uso do anticoncepcional, identificou-se que, nas faixas etárias de 18 a 25 anos e de 26 a 44 anos, a maior prevalência ocorreu em mulheres que não utilizavam anticoncepcional (66,66% e 50%), respectivamente. Diferentemente em mulheres com idade acima ou igual a 45 anos, cuja maior prevalência foi entre as que usaram anticoncepcional (37,5%).

Quanto aos aspectos reprodutivos, observou-se que em todas as faixas etárias a maior prevalência ocorreu em mulheres que tiveram 3 ou mais gestações. Entretanto, em relação ao número de partos, as mulheres que tiveram até um parto, apresentaram maior prevalência de infecção pelo HPV em todas as faixas etárias (Tabela 7).

Em relação ao número de abortos, nas faixas etárias de 25 a 44 anos e acima de 45 anos, a maior prevalência ocorreu em mulheres que tiveram 1 ou mais abortos. Isso não ocorreu em mulheres com 18 a 25 anos.

Tabela 7 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com fatores de risco ginecológicos e reprodutivos para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra.

Variáveis	Faixa Etária								
	18 a 25 anos			26 a 44 anos			45 a mais anos		
	Total	HPV	%	Total	HPV	%	Total	HPV	%
Uso de Preservativo									
Sim	36	15	41,66	49	21	42,85	24	9	37,5
Não	2	0	0	17	5	29,41	26	7	27
p-valor		0,65			0,48			0,61	
Frequência do uso de Preservativos									
Nunca	1	0	0	16	5	31,25	26	7	26,92
As vezes	29	13	44,82	40	18	45	22	8	36,36
Regularmente	6	2	33,33	8	3	37,5	2	1	50
p-valor		0,73			0,65			0,71	
Uso de Anticoncepcional									
Sim	15	5	33,33	26	9	34,61	16	6	37,5
Não	21	14	66,66	40	20	50	34	10	29,41
p-valor		0,09			0,32			0,8	
Número de gestações									
0 ou 2	33	13	39,39	25	10	40	13	4	30,76
3 ou mais	3	2	66,66	66	41	62,12	37	12	32,43
p-valor		0,76			0,09			0,81	
Partos									
0 ou 1	27	12	44,44	12	6	50	7	3	43
2 ou mais	9	3	33,33	54	20	37	43	12	28
p-valor		0,84			0,61			0,72	
Abortos									
Nenhum	36	15	41,66	50	18	36	32	8	25
1 ou mais	0	0	0	16	8	50	18	8	44,44
p-valor ¹		--			0,48			0,27	

--: não foi possível realizar teste estatístico em razão de casela número zero, ou seja, não houveram abortos entre 18 a 25 anos.

¹ Teste G para amostras independentes (nível de significância = 0,05).

Fonte: dados colhidos pela autora.

Conforme a idade, a prevalência da infecção pelo HPV foi aumentando, assim como, o número de exames de PCCU realizados. Na faixa etária de 18 a 25 a maior prevalência ocorreu naquelas que realizavam o exame pela primeira vez. Já entre as mulheres com idade de 26 a 44 anos a maior prevalência foi naquelas que realizaram de 2 a 5 exames. Já em mulheres com

idade de 45 anos ou mais, a maior prevalência ocorreu naquelas que realizaram 6 ou mais exames (Tabela 8).

Tabela 8 - Prevalência de infecção genital por HPV de acordo a frequência de Exame de Papanicolau (PCCU) realizado, segundo as diferentes faixas etárias da amostra.

Variáveis	Faixa Etária								
	18 a 25 anos			26 a 44 anos			45 a mais anos		
	Total	HPV	%	Total	HPV	%	Total	HPV	%
Exames de PCCU									
Este é o primeiro	19	9	47,36	6	3	50	3	1	33,33
2 a 5	13	5	38,46	23	13	56,52	17	5	29,41
6 ou mais	4	1	25	14	5	35,71	13	6	46,15
p-valor ¹	0,69			0,76			0,48		

¹ Teste G para amostras independentes (nível de significância = 0,05).

Fonte: dados colhidos pela autora.

Em todas as faixas etárias, as mulheres que afirmaram fumar apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (Tabela 9).

No que diz respeito ao etilismo, houve maior prevalência do vírus HPV entre as que não bebiam e as que pertenciam à faixa etária dos 18 aos 25 anos; já aquelas com idade entre 26 a 44 anos, assim como a partir dos 45 anos a maior prevalência foi entre as mulheres que ingeriram bebidas alcoólicas.

Tabela 9 - Prevalência da infecção genital por HPV de acordo com os fatores tabagismo e etilismo, para a aquisição e manutenção viral, segundo as diferentes faixas etárias da amostra.

Variáveis	Faixa Etária								
	18 a 25 anos			26 a 44 anos			45 a mais anos		
	Total	HPV	%	Total	HPV	%	Total	HPV	%
Tabagismo									
Sim	6	3	50	19	8	42,10	25	9	36
Não	30	12	40	47	18	38,29	25	7	28
p-valor	1			0,59			0,76		
Etilismo									
Sim	25	9	36	38	17	44,73	21	8	38,09
Não	11	6	54,54	28	9	32,14	29	8	27,58
p-valor	0,502			0,435			0,631		

¹ Teste G para amostras independentes (nível de significância = 0,05).

Fonte: dados colhidos pela autora.

A Tabela 10 mostra a quantidade de amostras positivas para HPV que tiveram o subtipo identificado. Das 57 amostras positivas, seis tiveram seus subtipos identificados. Não foram encontrados os subtipos 06 e 33, mas houve detecção dos tipos: 11, 18, 31, 52 e 58, cada um encontrado em uma única amostra; o tipo 16 em duas amostras e o 35 em três amostras. Três mulheres apresentaram infecção múltipla, sendo um caso pelo HPV 16, 18 e 52, outro por 11 e 58 e um terceiro caso por 31 e 35. Nas demais amostras houve detecção da presença do vírus, mas não foi possível determinar o subtipo viral.

Tabela 10 – Prevalência dos subtipos virais de HPV pesquisados.

Subtipo de HPV	Quantidade de amostras identificadas
HPV 06	0
HPV 11	1
HPV 16	2
HPV 18	1
HPV 31	1
HPV 33	0
HPV 35	3
HPV 52	1
HPV 58	1

Fonte: dados colhidos pela autora.

7. DISCUSSÃO

Na literatura são comuns estudos epidemiológicos sobre o HPV envolvendo grupos heterogêneos de mulheres e, portanto, apresentam tanto a prevalência como fatores de risco diferentes. Somando-se a isto, as variáveis também são heterogêneas entre os estudos, o que dificulta a comparação entre os mesmos.

Este foi o primeiro estudo a respeito do HPV nas mulheres do Município de Bragança no Estado do Pará. A Prevalência de HPV identificada na pesquisa foi de 37,5%. Esta prevalência foi alta em comparação a outros estudos realizados no Estado do Pará, como o de Pinto e colaboradores (2011), nos municípios de Belém e de Tucuruí. A cidade de Belém apresentou a prevalência de 15% e a de Tucuruí de 14,2%.

Em relação aos fatores de risco que podem estar associados à infecção genital pelo HPV, no presente estudo foram avaliados fatores sócio demográficos, comportamentais, sexuais, ginecológicos e reprodutivos. Apesar da prevalência alta encontrada nas mulheres bragantinas não houve nenhum fator de risco associado à infecção genital pelo HPV. Contudo, pode-se traçar um perfil que demonstra certo padrão para a infecção genital pelo HPV. As mulheres que apresentaram a maior prevalência da infecção genital pelo HPV foram aquelas com idade até 25 anos (41,8%), casadas (43,58%), que estudaram até o ensino médio ou iniciaram o ensino superior (47,91%), não tabagistas (49,01%) e que faziam uso de álcool (40,47%). Realizaram a coitarca após os 15 anos de idade (40,86%), apresentaram mais de 5 parceiros na vida (57,14%) e com parceiros novos no último ano (38,02%). Além disso, não faziam uso de anticoncepcional oral (41,37%) e utilizavam preservativo de forma irregular (41,93%). Número de gestações e partos foram muito semelhantes, entretanto, em relação ao número de abortos, as mulheres que alegaram sofrer 1 ou mais (47,05%) apresentaram maior prevalência do HPV.

Em outros trabalhos como o de Miranda *et al.* (2013), ocorreram resultados semelhantes. Os autores avaliaram 585 mulheres entre 18 e 75 anos, com prevalência viral de 59,6% e subtipos mais encontrados foram os 16, 33, 59, 66, 69 e 83. Não houve associações estatisticamente significantes entre as variáveis sócio demográficas e a presença do HPV. O perfil das participantes foi de residentes em área urbana e, semelhante a esta pesquisa, predominaram as fumantes (40,4%), mulheres acima dos 30 anos (68,5%), entre 1 a 5 gestações (66,3%), que não fazem uso de contraceptivo oral (52,8%), com coitarca acima dos 15 anos (39,4%) e um parceiro sexual durante a vida (51,7%). Houve maioria etilista (61,8%), sendo esta a única variável diferenciada desta estudo.

No estudo de Makuza *et al.* (2015) a única variável significativa foi a multiparidade (mais que três gestações). A mesma variável foi apontada como fator protetor na pesquisa de Oliveira *et al.* (2013), de Entiauspe *et al.* (2014), realizada no Município de Pelotas, com 251 participantes, bem como no estudo de Miranda *et al.* (2013). Neste último estudo, não foi possível encontrar associação entre nenhuma das variáveis e o papilomavírus. Entiauspe *et al.* (2014) encontraram prevalência de 29,9%, com os subtipos mais comuns sendo o HPV 16 (41,3%), HPV 18 (17,3%) e HPV 33 (9,3%). O perfil das participantes foi completamente divergente desta pesquisa e se caracterizou por predomínio de ex-tabagistas (35,5%), aquelas que consumiam álcool pelo menos uma vez na semana (34,9%), nulíparas (45,7%), com coitarca entre os 13-15 anos (35,4%), com histórico de 2 a 4 parceiros sexuais na vida (26,9%), DST detectada no último ano (35,3%) e que realizaram o Papanicolau nos últimos 3 anos (32,3%).

Nos resultados do presente estudo, verifica-se que houve uma diminuição da infecção pelo HPV com o aumento da idade (Ver Tabela 3). Esse fenômeno é demonstrado na literatura apesar de que, em algumas regiões, se vê dois picos de prevalência, ou seja, o primeiro ocorre entre a idade de 13 a 25 anos e o segundo a partir dos 45. Atribui-se como causa do primeiro pico, as características próprias da idade, como maior procura por parceiros sexuais, a rotatividade destes, maior frequência sexual, uso irregular de camisinha e baixa procura por exames ginecológicos quando comparadas às mulheres mais velhas. O segundo pico ocorreria em função do uso de anticoncepcionais orais, tempo de exposição ao vírus e existência de parceiros novos (PINTO *et al.*, 2011; GU *et al.*, 2015; ZOA ASSOMOU, 2016).

Nesta pesquisa se observou, ainda, que a infecção acometia mais mulheres casadas e com maior escolaridade (a partir do ensino médio incompleto), conforme demonstrado na Tabela 3. Martins *et al.* (2014) ao estudarem 450 mulheres, entre 2007 e 2011, verificaram como fator sócio demográfico apenas a baixa escolaridade e idade superior aos 34 anos. Já outros autores observaram que as mulheres com maior prevalência de HPV possuíam baixa escolaridade e eram solteiras/separadas/viúvas (COSER *et al.*, 2015;IGNASI *et al.* 2012; MIRANDA *et al.* 2012). Mendonça *et al.* (2010) apontam como variáveis relacionadas à infecção pelo HPV, a baixa escolaridade e a presença de apenas um companheiro.

Em relação ao tabagismo, neste estudo verificou-se que a maior prevalência de HPV ocorreu entre as mulheres que não fumavam, assim como Rama *et al.*, (2015) que sugeriram, além do não tabagismo, o fato de estar casada e o baixo número de parceiros sexuais como fatores protetivos. Em contrapartida, estudos como os de Negrin (2015) e Matos *et al.* (2005)

indicam a exposição ao fumo e a duração dessa exposição como fatores de imunossupressão na infecção pelo HPV. Quanto ao etilismo, poucos estudos abordaram este aspecto, porém verificou-se que nessa população a maior prevalência do HPV foi entre as mulheres que ingeriam álcool. Miranda *et al.* (2014) e Martins *et al.* (2014) apontaram o etilismo como fator de risco, contudo ambos não apresentaram resultado estatisticamente significativo.

No que diz respeito aos fatores sexuais, a infecção pelo HPV acometeu mais as mulheres que realizaram a coitarca após 15 anos de idade, que tiveram 2 parceiros ou mais ao longo da vida, com um ou mais parceiros no último ano e que não foram novos, em conformidade, assim, com as pesquisas de Mendonça *et al.* (2010), Miranda *et al.* (2012), Pinto *et al.* (2011) e Ribeiro *et al.* (2015). Esses autores identificaram a coitarca a partir dos 16 anos como única variável associada à infecção por HPV e especificamente para os subtipos 16 e 18, contudo sem associação significativa com os demais subtipos.

A pesquisa de Ribeiro *et al.* (2015), identificaram um perfil sexual de mulheres com dois parceiros ou mais durante a vida e coitarca com idade igual ou inferior a 16 anos. Miranda *et al.* (2012) identificaram mulheres com cinco ou mais parceiros e coitarca antes dos 16 anos. Mendonça *et al.* (2010) obtiveram perfil de mulheres com coitarca antes dos 20 anos e com 1 a 3 parceiros sexuais durante a vida. Pinto *et al.* (2011) encontraram perfil de mulheres com coitarca igual ou anterior a 15 anos, com 3 ou mais parceiros e pelo menos um parceiro novo no último ano.

Quanto aos métodos contraceptivos, verificou-se que as mulheres que não fazem uso de anticoncepcional oral apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV. O que não ocorreu em relação ao uso de preservativo, no qual as mulheres que fazem uso apresentaram maior prevalência do vírus. Porém, esta maior prevalência ocorreu entre as que usavam de forma irregular. Resultado diferente do encontrado por Nunes *et al.* (2014) que pesquisaram 97 mulheres com história de células atípicas ou câncer cervical, entre 2010 a 2013, atendidas no município do Maranhão, que observaram maior prevalência de HPV de alto e baixo risco entre as que não usavam preservativo, porém sem significância estatística ($p=0,9$).

No que diz respeito aos aspectos reprodutivos verificou-se maior prevalência em mulheres com até duas gestações, um parto e pelo menos um aborto. Semelhante a este estudo, Zoa Assomou *et al.* (2016) apontaram a multiparidade como fator de risco, assim como, Mendonça *et al.* (2010) que também consideram o uso de anticoncepcionais orais. Srivastava *et al.* (2014) em pesquisa com 122 mulheres verificaram que aquelas que tiveram acima de três

partos apresentam 3,5% mais chances de desenvolver câncer de colo uterino ($P < 0,0001$; CI: 1,9-6,4).

Tentou-se, dessa forma, verificar os mesmos fatores de risco de acordo com a faixa etária. Não houve novamente associação com nenhum fator de risco, mas pode-se perceber que há diferenças entre os fatores em cada idade.

Diferentemente do que ocorreu nos resultados gerais, quando se divide por idade, nas duas faixas etárias mais novas (18 a 25 anos e 26 a 45 anos), nota-se que as mulheres mais acometidas eram as solteiras. Já em mulheres com mais de 45 anos, as casadas apresentavam maior prevalência.

Quanto à escolaridade, foi mantido o mesmo padrão dos resultados gerais, pois mulheres com maior nível de escolaridade apresentavam maior prevalência em todas as faixas etárias, tal como no estudo de Nunes *et al* (2014). Padrão que diverge da literatura, a qual aponta a baixa escolaridade como fator de risco (NEGRIN *et al.*, 2015; MENDONÇA, 2010). Contudo, Oliveira *et al.* (2013) encontraram maior prevalência naquelas que tinham pelo menos nove anos de estudo.

O padrão em relação à coitarca também foi mantido em todas as idades. Pinto *et al.* (2011) também encontraram igual padrão de maior prevalência de HPV em mulheres com coitarca a partir dos 15 anos, em todas as faixas etárias.

Já o número de parceiros ao longo da vida, nas faixas etárias de 18 a 25 anos e 26 a 45 anos, mudaram seu padrão, de quando não se divide por faixa etária, onde mulheres que tiveram até um parceiro apresentaram maior prevalência pelo HPV. No estudo de Pinto *et al.* (2011) as mulheres infectadas apresentaram pelo menos três parceiros durante a vida em todas as faixas etárias. Não foram encontrados outros estudos que analisassem a quantidade de parceiros em função da faixa etária de mulheres infectadas por HPV.

Almonte *et al.* (2011) pesquisaram a prevalência do HPV de alto risco em 5.435 mulheres, entre 25 e 49 anos, na região Amazônica do Peru. Houve prevalência de 12,6%, que assim como nesta pesquisa, decaiu com o aumento da idade. Os fatores de risco para infecção pelo HPV encontrados pelos referidos autores, semelhante ao que é encontrado na literatura, foram: a coitarca e a presença de mais de cinco parceiros sexuais na vida. Entre as infectadas, a baixa escolaridade e a ocorrência de 2 gestações foram apontados como fatores que aumentam o risco para o desenvolvimento do câncer cervical uterino. Observou-se também que daquelas

que tinham câncer cervical, 64% já haviam realizado o PCCU nos últimos 3 anos, enquanto 4 participantes nunca haviam realizado o exame.

A realização do exame de citologia cervical é de grande importância para a prevenção e diagnóstico precoce do câncer de colo uterino. Verificou-se neste estudo que não houve grandes diferenças entre as frequências de realização de citologia e a prevalência de HPV, mesmo dividindo entre as idades. De Sadovsky et al. (2015) verificaram como determinantes para realização do PCCU: o acesso a serviços públicos, tipo de sistema de saúde, escolaridade, renda, cor de pele, situação conjugal, distância para percorrer até o local de realização do exame e idade. Esta última apresentou uma proporção baixíssima de mulheres que realizaram PCCU em algum momento da vida entre os 25 e 50 anos, ou seja, baixa cobertura da realização deste exame na população. Neste sentido, destacam-se as cidades como Belém, Macapá e Rio Branco que sequer chegaram próximo da meta estabelecida pelo Ministério da Saúde de 80% de cobertura, pois apresentaram 72% de cobertura do exame.

E ainda a respeito da realização do Papanicolau, não foram encontradas pesquisas que descrevessem a prevalência do vírus, estratificando por faixa etária, em função da quantidade de vezes em que se realizou o exame durante a vida. Porém, ocorreram estudos identificando há quanto tempo as participantes haviam realizado o exame pela última vez. Foi sugerido então, como fator de risco para infecção por HPV, a realização do exame nos últimos três anos (ALMONTE *et al.*, 2011; MAKUZA *et al.*, 2015).

Neste estudo foi encontrada a presença do vírus em 57 amostras, dentre estas, em seis foram determinados os subtipos virais. Ocorreram três casos dos subtipo 35, dois casos do subtipo 16, um caso dos subtipos 11, 18, 31, 52 e 58 e nenhum caso dos subtipos 06 e 33. Além disso, o tipo 16 foi identificado em duas amostras e o 35 em três. Três mulheres apresentaram infecção múltipla, sendo um caso pelo HPV 16 e 18, outro por 11 e 58 e um terceiro caso 31 e 35.

As frequências dos subtipos virais do HPV identificadas neste estudo coincidem parcialmente com achados da literatura científica. Vieira *et al* (2015) analisaram 265 universitárias da capital paraense, entre 18 e 55 anos, onde encontraram uma prevalência de 25,3%, sendo entre os 20 subtipos, os mais identificados, respectivamente: 61, 82, 16, 59, 6, 18, 68, 58, 52, 81 e 74. Não foi encontrado o subtipo 11, divergindo desta pesquisa que não só encontrou o referido subtipo, como também em co-infecção com o subtipo 58. A infecção por um único subtipo viral foi encontrada em 59% de 61 mulheres e infecções múltiplas em 41%.

Lippman *et al* (2010), pesquisaram 386 mulheres em São Paulo. Trinta e cinco por cento (135 mulheres) apresentaram o HPV, sendo que 20% foram positivas para os subtipos de alto risco, 6,5% para baixo-risco, 2% para ambos e não foi possível determinar o subtipo em 10% (38) participantes. Além disso, 13 das 135 mulheres apresentaram mais de um subtipo viral. Os subtipos de alto-risco mais frequentes foram respectivamente 16, 18, 31, 53, 58, 33 e 35, e baixo risco os 11, 61, 54 e 6. Foi encontrada alguma associação entre o fator de risco idade com o subtipo 31 ($p=0,04$), mas não houve com os dois mais prevalentes 16 e 18 ($p=0,24$). Semelhante a este estudo, foram observados os mesmo subtipos virais de alto risco, exceto pelos subtipos 53 e 33, que não foram identificados, mas sim o 52, já no subtipo baixo-risco, nesta pesquisa se obteve apenas o 11.

Em um estudo multicêntrico, em hospitais de 5 países asiáticos, a saber, Malásia, Vietnam, Singapura, Coreia do Sul e Filipinas, com 500 mulheres com câncer cervical ou lesão pré-cancerígena de alto grau, a prevalência de HPV de um hospital para o outro variou de 93,8% a 97%, sendo o HPV16 o tipo mais frequente (36,8%-61,3%), seguido do HPV 18 (12,9%-35,4%), HPV52 (5,4%-10,3%), e HPV 45 (1,5%-17,2%) (QUEK *et al.*, 2013).

Em São Paulo, Município de Campinas, Resende *et al.* (2014) pesquisaram 328 mulheres com câncer de colo uterino, sendo que 87% apresentaram infecção por um subtipo viral e 52% infecções múltiplas, o subtipo viral mais encontrado foi o 16 em 49% seguidos do 58, 52, 31, 35 e 33. Não foram pesquisados possíveis fatores associados.

Diferente das pesquisas mencionadas a cima, nesta pesquisa a maior frequência não fora dos subtipos 16 e 18, mas sim o 35 seguido do 16, divergindo da literatura que encontra o subtipo 35, porém é, entre os subtipos virais de alto risco, um dos menos frequentes.

Como limitações este estudo apresenta a veracidade das respostas das entrevistadas, visto que, por medo da divulgação dos dados individuais, as participantes podem ter alterado as respostas, como aconteceu com algumas que não responderam a algumas perguntas, ou mesmo por vergonha, por se tratarem de questionamentos de cunho íntimo. Além disso, o questionário foi lido para as participantes e não lido pelas próprias entrevistadas (em razão de possíveis analfabetas na pesquisa), podendo assim ter contribuído para alteração das respostas.

Não se considerou o tamanho amostral como fator limitador, pois estudos trazem amostras com tamanhos dispares e resultados (associações) semelhantes, variando a prevalência de acordo com a realidade de cada região.

Somando-se ainda ao contexto acima, estudos apontam diferentes fatores de risco, a depender do objetivo do estudo, Ribeiro *et al.* (2015) em Goiânia, apontaram como fatores de risco a coitarca antes dos 16 anos e diagnóstico de lesão NIC I ou mais grave. Já no estudo de Oliveira *et al.* (2013) entre os fatores apontados tiveram ausência de teste citológico, alteração no resultado da citologia, e contagem de células cervicais ≤ 349 células/mm³.

Outra limitação, que pode ser pesquisada futuramente, é se existem co-infecções com outros vírus, presentes nestas 37,5% de bragantinas infectadas, pois podem modificar a prevalência viral, o que reforça necessidade de futuros estudos no Município de Bragança. Ignasi *et al.* (2013) verificaram a prevalência apenas do HPV, da clamídia e a co-infecção por ambas, sendo as prevalências 28,4, 12,6 e 6,5% respectivamente. A prevalência da presença de ambas de acordo com a faixa etária foi de 11,5% para mulheres com até 34 anos e 8,3% a partir dos 35 anos. Não houve análise somente do HPV por faixa etária. Como fatores para infecção por HPV encontraram: estar solteira (p-valor de 0,01), raça não branca (p-valor de 0,02), estar empregada (p-valor de 0,001), ter 3 ou mais parceiros sexuais na vida (p-valor de 0,01), ter parceiro sexual com condiloma (p-valor de 0,006) e histórico de infecção por clamídia (p-valor de 0,04). Por não ser objetivo deste estudo, a presença de co-infecção foi um fator não pesquisado.

8. CONCLUSÃO

- A prevalência do HPV foi de 37,5% nas mulheres atendidas no município de Bragança.
- Os subtipos identificados foram 11, 16, 18, 31, 35, 52 e 58, sendo os mais prevalentes o 16 e o 35 e havendo três casos de co-infecção de subtipos virais.
- As mulheres infectadas, independente da faixa etária, eram predominantemente casadas, com idade entre 18 e 25, alta escolaridade (a partir do ensino médio completo), não tabagistas, mas etilistas, com coitarca a partir dos 15 anos, mais de 5 parceiros na vida, um ou mais parceiros sexuais no último ano, pelo menos um parceiro novo no último ano, mulheres que não faziam uso regular de contraceptivo oral, utilizam preservativo de forma irregular, com até duas gestações, um parto, pelo menos um aborto e que estavam no primeiro exame de PCCU.
- As mulheres infectadas, entre 18 e 25 anos, eram predominantemente solteiras, separadas ou viúvas, com ensino fundamental completo, tabagistas, não etilistas, histórico de coitarca a partir dos 15 anos, até um parceiro na vida, um ou mais parceiros sexuais no último ano, sendo pelo menos um novo. As mulheres não faziam uso de anticoncepcional oral, faziam uso de preservativo, porém de forma irregular, apresentaram três gestações ou mais, até um parto, não existiram abortos e estavam no primeiro exame de PCCU da vida.
- As mulheres infectadas com idade entre 26 e 45 anos eram predominantemente solteiras, separadas ou viúvas, com ensino médio completo, tabagistas, etilistas, histórico de coitarca a partir dos 15 anos, até um parceiro na vida, possuíam um ou mais parceiros sexuais no último ano, existindo parceiros novos. As mulheres não faziam uso de anticoncepcional oral, faziam uso de preservativo, porém de forma irregular, apresentaram três gestações ou mais, um parto, pelo menos um aborto e foram submetidas a 2 a 5 exames de PCCU durante a vida.
- As mulheres infectadas com idade acima de 45 anos eram predominantemente casadas, com ensino médio completo, tabagistas, etilistas, com coitarca a partir dos 15 anos, histórico de dois ou mais parceiros na vida e um ou mais parceiros sexuais no último ano, existindo parceiros novos. Além disso, faziam uso de preservativo, porém de forma irregular e de anticoncepcional oral, possuíam três gestações ou mais, até um parto, um ou mais abortos e foram submetidas a pelo menos 6 exames de PCCU na vida.

- Não foram encontradas associações de fatores de risco e a presença do HPV. Em vista disto e da alta prevalência, fazem-se necessárias políticas públicas de rastreamento das mulheres residentes de Bragança e de municípios vizinhos, na busca de esclarecer quais os fatores estão presentes e se não há variáveis diferentes das utilizadas nesta pesquisa, como existência de co-infecção com outro vírus e tipo de lesão citopatológica, promovendo a infecção e cronicidade desta. Assim, sugere-se também novas pesquisas para aprofundamento do estudo dos determinantes da infecção e promoção de educação da população quanto à prevenção da infecção pelo HPV e do câncer de colo uterino, este em especial pela conscientização de realização do exame periódico.

REFERÊNCIAS

- AFONSO, L.A.*et al.* Human papillomavirus infection among sexual partner sattendng a sexually transmitted diseases clinic. **Journal of Medical and Biological Research**. Rio de Janeiro, v. 46, p. 533-538.2013.
- AL-AHDAL, M.N.*et al.* Human papillomaviruses in cervical specimens of women residing in Riyadh, Saudi Arabia: a hospital-based study. **Journal Infection in Development Countries**, v. 8, n. 3, p. 320-325. 2014.
- AMARAL, J.L.A.; FUZII, H.T. **Estudo da prevalência da infecção do papilomavírus humano (HPV) em mulheres portadoras de lúpus eriteomoso sistêmico (LES) em um hospital de referência de Belém**. 2011. 76f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais)-Universidade Federal do Pará, Pará, 2012.
- ALMONTE, M.*et al.* Risk factors for high-risk human papillomavirus infection and cofactors for high-grade cervical disease in Peru. **Int. Jour. Gynecol. Canc.** v. 21, n. 9, p. 1654-63. 2011.
- ASGARI, M. M.*et al.* Detection of Human Papillomavirus DNA in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma among Immunocompetent Individuals. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 128, p. 1409–1417. 2008.
- BANSAL, D.*et al.* Molecular epidemiology and genotype distribution of Human Papillomavirus (HPV) among Arab women in the state of Qatar. **Jour. of Translat. Med.** v. 12, n. 300, p.1-9. 2014.
- BELINSON, J.*et al.* Cervical cancer screening study by simple visual inspection after acetic acid. **Obstetric Gynecologya**, v. 98, p. 441-441. 2001.
- BOCCARDO, E.; VILLA, L.L. Viral Origins of Human Cancer.**Current Medical Chemistry**, v. 14, n. 24, p. 2526-2539. 2007.
- BOSCH, F.X. *et al.* Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia.**Vaccine**, v.10, p.1-16. 2008.
- CASTILHO, J.L.*et al.* A cross-sectional study of high-risk human papillomavirus clustering and cervical outcomes in HIV-infected women in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Cancer**. v. 15, n. 478, pag. 1-10. 2015.
- COSER, J. *et al.* Cervical human papillomavirus infection and persistence: a clinic-based study in the countryside from South Brazil.**Braz. Jour. Infect. Dis.** p. 1-8. 2015.
- DE LUCA, G.D.*et al.* Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical alterations from north Argentina. **Indian Journal Medical Microbiology**. v. 31, n. 2, p. 138-141. 2013.

DE SADOVSKY, A.D.I.*et al.* Índice de desenvolvimento humano e prevenção secundária de câncer de mama e colo do útero: um estudo ecológico. **Cad. Saúd. Públ.** v. 31, n. 7, p. 1539-1550. 2015.

DE VUYST, H.*et al.* HPV infection in Europe. **European Journal of Cancer**, v. 45, p. 2632-2639. 2009.

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

DYSON, N.*et al.* The Human Papillomavirus-16 E7 Oncoprotein is able to Bind to the Retinoblastoma Gene Product. **Science**. v. 243, p.934-937. 1989.

ENTIAUSPE, L.G.*et al.* High incidence of oncogenic HPV genotypes found in women from Southern Brazil. **Braz. Jour. of Microb.** v. 45, n. 2, p. 689-694. 2014.

FANG, J.; ZHANG, H.; JIN, S. **Epigenetics and cervical cancer: from parthogenesis to therapy.** **Tumor Biology**, v. 35, n. 6, p. 5083-5093. 2014.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA. **Câncer de Colo Uterino: Tratamento.** Projeto Diretrizes. 2011. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_do_colo_uterino-tratamento.pdf> Acesso em: 12 mai. 2015.

FERNANDES, J.V.*et al.* Prevalence of human papillomavirus type 58 in women with or without cervical lesions in Northeast Brazil. **Annals Medical Health Science**, v. 3, p. 504-510. 2013.

GONTIJO, R. C.*et al.* Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões cervicais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n.1, p.141-149. 2005.

GU, Y.*et al.* Genotype distribution characteristics of high-risk human papillomaviruses in women from Shanghai, China. **Epidemiol. Infect.** p. 1-8. 2015.

GUAN, P.*et al.* Human papilloma virus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. **International Journal of Cancer**. v. 131, p. 2349-2359. 2012.

HAUSEN, H.Z. Papillomaviruses Causing Cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **Journal of the National Cancer Institute**. v. 92, n.9. 2000.

HOSPITAL AC CAMARGO. **Tudo sobre o câncer de colo do útero.** Disponível em: <<http://www.accamargo.org.br/tudo-sobre-o-cancer/colo-do-utero/11/>>. Acesso em: 07 mai. 2014.

HOSPITAL SANTO ANTONIO MARIA ZACCARIA. **História do hospital.** Disponível em: <www.hsamz.com.br>. Acesso: 24 mai.2016.

IBEANU, O. A. Molecular pathogenesis of cervical cancer. **Cancer Biology e Therapy**, v. 11, n. 3, p. 295-306. 2011.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas. **Infográficos: dados gerais do município (2014)**. Disponível em:<www.cidades.ibge.gov.br>. Acesso em: 24 mai. 2016.

IGANSI, C.N.*et al.* Infecção genital pelo HPV e Chlamydia trachomatis em mulheres assintomáticas: prevalência, fatores associados e relação com lesões cervicais. **Caderno Saúde Coletiva**. v. 20, n. 3, p. 287-96. 2012.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **ABC do câncer**. Rio de Janeiro: Editora INCA, 2012.

_____ Câncer do colo do útero. **Revista Brasileira de Cancerologia**. Vol. 46, n. 4, p. 351-354. 2000. Rio de Janeiro: Inca. Disponível em:<<http://www.inca.gov.br/publicacoes/2014>>. Acesso em: 26 abr. 2014.

_____ **Estimativas INCA 2014**: estimativa de câncer de cólo do útero segundo unidade federativa. Rio de Janeiro: Inca. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/mapa.asp?ID=5>>. Acesso em: 26 abr. 2014.

_____ **Estimativas INCA 2016**: estimativa de câncer de cólo do útero segundo unidade federativa. Rio de Janeiro: Inca. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tbregioes_consolidado.asp>. Acesso em: 05 mais. 2016.

_____ **Mortalidade proporcional não ajustada por câncer de colo do útero, mulheres, Brasil, entre 1979 e 2013**. Disponível em: [HTTPS://www.mortalidade.inca.gov.br/mortalidadeweb/pages/](https://www.mortalidade.inca.gov.br/mortalidadeweb/pages/). Acesso em: 05 mai. 16.

JIMÉNEZ-WENCES, H.; PERALTA-ZARAGOZA, O.; FERNÁNDEZ-TILAPA, G. Human papilloma vírus DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer (review). **Oncology Reports**, v. 31, p. 2467-2476. 2014.

KELLEY, M.L.; KEIGER, K.E.; LEE, C.J. The Global Transcriptional Effects of the Human Papillomavirus E6 Protein in Cervical Carcinoma Cell Lines are Mediated by the E6AP Ubiquitin Ligase. **Journal of Virology**. v. 79, n. 6, p.3737-3747. 2005.

LAZARCZYK, M.*et al.* The EVER Proteins as a Natural Barrier against Papillomaviruses: a New Insight into the Pathogenesis of Human Papillomavirus Infections. **Microbiology Molecular Biology**. v. 73, n. 2, p. 348. 2009.

LIPPMAN, S.A.*et al.* Prevalence, distribution and correlates of endocervical human papillomavirus types in Brazilian women. **Int. Jour. STD. AIDS**. v. 21, n. 2, p. 105–109. 2010.

LONGWORTH, M.S.; LAIMINS, L. A. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. v. 68, n. 2, p. 362. 2014.

MAKUZA, J.D.*et al.* Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions in Rwanda. **Pan. Afri. Med. Jour**. v. 22, n. 26, p. 1-8. 2015.

MARTINS, A.E.S.*et al.* Prevalence of human papillomavirus infection, distribution of viral types and risk factors in cervical samples from human immunodeficiency virus-positive women

attending three human immunodeficiency virus-acquired immune deficiency syndrome reference centres in northeastern Brazil. **Mem. Inst Oswaldo Cruz.** v. 109, n.6, p. 738-747. 2014.

MATOS, A.*et al.* The influence of smoking and other cofactors on the time to onset to cervical cancer in a southern European population. **Eur. J. Cancer. Prev.** v 14, n. 5, p. 485-491. 2005.

MENDONÇA, V.G. *et al.* Infecção cervical por papilomavírus humano: genotipagem viral e fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo do útero. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 32, n.10, p. 476-485. 2010.

MENDOZA, L.P.*et al.* Distribution of human papillomavirus genotypes in Paraguayan women according to the severity of the cervical lesion. **Journal Medical Virology**,v. 83, n. 8, p. 1351-1357. 2011.

MIRANDA, P.M. *et al.* Persistence or Clearance of Human Papillomavirus Infections in Women in Ouro Preto, Brazil. **Bio. Med. Resear. Internat.** v. 2013, p. 1-6. 2013.

MIRANDA,P.M. *et al.* Human papillomavirus infection in Brazilian women with normal cervical cytology. **Genetics and Molecular Research.**11 (2): 1752-1761. 2012

MOODY, C.A.;LAIMINS, L.A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nature Reviews Cancer.** V. 10, n. 8, p. 550-560.2010.

NEGRIN, L. G. C. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. **E cancer**, v. 577, n.9, p. 1-14. 2015.

NUNES, J.D.*et al.* Molecular detection of human papillomavirus in Brazilian women with cervical intraepithelial neoplasia in a northeast Brazilian city.**Genet. Mol. Res.** v. 13, n. 4, p. 9077-9085. 2014.

OLIVEIRA, G.R.*et al.* Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 35, n.5, p. 226-232. 2013.

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

QUEK, S.C.*et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical intraepithelial neoplasia across 5 countries in Asia.**Int. Jour. Gynecol. Canc.** v. 23, n.1, p. 148-56. 2013.

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

RESENDE, L.S. de A.*et al.* A portrait of single and multiple HPV type infections in Brazilian women of different age strata with squamous or glandular cervical lesions. **BMC Infect. Dis.** v. 14, n. 214. 2014.

RIBEIRO, A.A.*et al.* HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. **Infectious agents and cancer**, v.10, n.16. 2015.

RICHTER, K.*et al.* Age-specific prevalence of cervical human papillomavirus infection and cytological abnormalities in women in Gauteng Province, South Africa. **South African Medical**, v. 103, n. 5, p. 313-317. 2013.

ROSENBLATT, C.*et al.* **HPV na Prática Clínica**.Ed. Atheneu. p. 7-23,2005.

SANTOS, G.E. de O. **Cálculo Amostral: calculadora online**. Disponível em: <<http://www.calculoamostral.vai.la>>. Acesso em: 13 mai. 2015.

SILVA, A.E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G.D. Carcinogênese Hormonal e Neoplasias Hormônio-dependentes. **Revista Ciência Rural**, v.34, p. 625-633.2004.

SIIS. Sistema de Informações de Indicadores Sociais. Disponível em: <cidadessustentáveis.org.br/br/PA/braganca/mulheres-empregadas no governo do município>. Acesso em: 24 mai. 2016.

SETUR-PA. Secretaria de Turismo do Município de Bragança, Pará. **Inventário da Oferta Turística do Município de Bragança,2013**.Disponível em:<www.braganca.pa.gob.br/index.php/secretarias/cultura-turismo-e-esporte>. Acesso em:24 mai. 2016.

SRIVASTAVA, S.*et al.* Distribution of HPV Genotypes and Involvement of Risk Factors in Cervical Lesions and Invasive Cervical Cancer: A Study in an Indian Population. **Int. Jour. Mol. Cell Med.Spring**, v. 3, n. 2, p. 1-13. 2014.

STANLEY, M.A. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, n. 2, p. 215–222.2012.

VIEIRA, R.C.*et al.* Prevalence of type-specific HPV among female university students from northern Brazil. **Infect. Agent. Canc.**, v. 10, n. 21. 2015.

ZHENG, Z.; BAKER, C.C. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. **National Institute of Health**, v. 11, p. 2286–2302. 2006.

ZOA ASSOMOU, S.*et al.* Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. **Infect. Agents and Canc.**, v. 11, n. 2, p. 1-8 . 2016.

WEINBERG, R.A. The Retinoblastoma Protein and Cell Cycle Control. **Cell**, v.81, n.3, p. 323-330. 1995.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção genital pelo HPV em mulheres no município de Bragança

O HPV é considerado um vírus causador do câncer de colo uterino. Em mais de 99% dos casos de câncer de colo uterino, ele está presente. Com isso, é importante saber se a mulher está infectada por esta vírus ou não, para que se possa evitar o aparecimento do câncer. Sendo assim, este projeto se dedica a verificar a presença do HPV no colo de útero em mulheres que moram no município de Bragança, estado do Pará. Isso é de grande importância para que se possa fazer programas regionalizados para prevenção dessa doença.

Neste estudo, será realizada a colheita de material vaginal durante o exame preventivo Papanicolaou, as quais utilizaremos para realizar somente esta pesquisa do HPV. Sem a necessidade de qualquer outra colheita. Os riscos são mínimos no que diz respeito a colheita do material, pois será realizada por profissional habilitado durante procedimento de rotina para a colheita de PCCU. Além disso, sua identidade será mantida em segredo pois, utilizaremos código numérico. Como benefícios, você receberá o resultado do exame para detecção do HPV para mostrar para o médico. Com isso, saberemos melhor a situação da sua cidade sobre a infecção pelo HPV e assim, melhorar o cuidado com a saúde para o combate desta infecção na região.

Se você tiver qualquer pergunta sobre este estudo ou riscos, você pode entrar em contato com a pesquisadora Hellen Thais Fuzii, telefone 91-81910031. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos ou com relação aos aspectos éticos do trabalho, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) do Núcleo de Medicina Tropical - UFPA – Av. Generalíssimo Deodoro, 92, Umarizal, Belém – PA; Telefone 3241-0032.

Você pode retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo ao seu tratamento no hospital ou posto de saúde. As informações serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Não há nenhuma despesa pessoal adicional ao participante neste estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Você pode se negar a participar deste estudo sem que haja qualquer prejuízo ao seu tratamento neste Serviço. Os dados obtidos por sua participação serão apenas utilizados para este estudo.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção genital pelo HPV em mulheres no município de Bragança".

Eu discuti com Hellen Thais Fuzii sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim, quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de assistência quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Participante

Belém __/__/20__

Testemunha

Belém __/__/20__

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

Pesquisador

Belém __/__/20__

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO

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

APÊNDICE C – ARTIGO E CARTA DE SUBMISSÃO**Estudo epidemiológico da infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres do município de Bragança, Pará**

Epidemiological study of genital infection by human papillomavirus (HPV) in women at the Bragançacity, Pará state

Estudio epidemiológico de la infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) en mujeres del municipio de Bragança, Pará

Epidemiologia da infecção por HPV em mulheres do município de Bragança

Thaís da Conceição Costa Coelho¹, Jéssica Antonia Nunes Gomes¹, Allef William França de Oliveira¹, Elisa da Silva Soares¹, Luiz Eduardo Valente Monteiro¹, Eliana Lobão², Thalita Mayan Esquerdo Andrade², Juarez Antônio Simões Quaresma³, Hellen Thaís Fuzii¹

¹Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará (UFPA), Pará, Brasil.

²Hospital Santo Antonio Maria Zaccaria, Pará, Brasil

³Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade do Estado do Pará

Correspondência: Av. Generalíssimo Deodoro, 92, Umarizal, CEP: 66055-240, Belém, Pará. Email: thaiscoelho100@gmail.com; jessicaang13@gmail.com;

allefwilliamfrancaoliveira1995@gmail.com;

elisaguilhermina@gmail.com; edu.v.monteiro@hotmail.com;

thalita_mayan@hotmail.com; juarez@ufpa.br; hellenfuzii@ufpa.br

Endereço Institucional: Rua Generalíssimo Deodoro, nº 92, CEP: 6055-240, Belém, Pará, Brasil.

Colaboradores: Todos os autores participaram da concepção do projeto, análise e interpretação dos dados, da redação do artigo, da revisão crítica do conteúdo, da aprovação final da versão a ser publicada e são responsáveis pela exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

RESUMO

O câncer do colo uterino é um problema de saúde pública mundial. No Pará, a respeito da alta prevalência encontrada em alguns estudos, existem poucos dados sobre o perfil de mulheres infectadas. Assim, o objetivo desta pesquisa foi identificar a prevalência da infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV) e os fatores de risco associados em mulheres residentes no município de Bragança, Estado do Pará. Foi realizado um estudo clínico observacional, por meio da coleta de dados efetuada com formulário e por colheita de amostras biológicas de células do colo uterino, para então detecção do HPV por meio da técnica de “Nested-PCR. A prevalência do HPV foi de 37,5% das 152 mulheres, os subtipos identificados: 11, 16, 18, 31, 35, 52 e 58, os mais prevalentes foram o 16 e o 35 e três casos de coinfeção de subtipos. As mulheres infectadas eram casadas, estavam entre 18 e 25 anos, possuíam alta escolaridade, não tabagistas, etilistas, apresentaram coitarca a partir dos 15 anos, mais de 5 parceiros na vida, um ou mais parceiros sexuais no último ano, sendo neste pelo menos um parceiro novo, não faziam uso regular de contraceptivo e de preservativo, tiveram até duas gestações, um parto, pelo menos um aborto e estavam realizando o primeiro exame de PCCU na vida. Verificou-se uma alta prevalência do HPV nessas mulheres porém, nenhum fator de risco foi associado estatisticamente. Contudo, pode-se traçar um perfil das mulheres infectadas para embasar ações em saúde e minimizar a transmissão deste vírus, através ações educativas, principalmente voltadas para o uso adequado de preservativos, além de aumentar o rastreio para o câncer de colo uterino, em especial pela conscientização da realização do PCCU.

Palavras-chave: Papiloma vírus humano, fatores de risco, neoplasias do colo do útero.

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública mundial. En Pará, por la elevada prevalencia encontrada en algunos estudios, hay pocos datos sobre el perfil de las mujeres infectadas. El objetivo de esta investigación fue identificar la prevalencia de la infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) y los factores de riesgo asociados en mujeres que viven en la ciudad de Bragança, estado de Pará. Un estudio clínico observacional se llevó a cabo a través de la recopilación de datos realizado para formar y colección de muestras biológicas de las células del cuello del útero, y luego la detección de HPV usando la técnica de "PCR anidada. la prevalencia del VPH fue del 37,5% de las 152 mujeres, subtipos identificados 11, 16, 18, 31, 35, 52 y 58, las más prevalentes 16 y 35 y tres casos de coinfección subtipos. Las mujeres infectadas están casados, tienen entre 18 y 25 años, alta educación, los no fumadores, alcohólico, tuvo su primera relación sexual a los 15 años, más de 5 socios en la vida, una o más parejas sexuales en el último año, y esto al menos una nueva pareja, no hacen uso regular de los anticonceptivos y preservativos, que tenían hasta dos embarazos, parto, al menos un aborto y se encontraban en el primer examen PCCU. Se encontró una alta prevalencia de VPH en estas mujeres, pero sin factores de riesgo se asoció con estadísticamente. Sin embargo, se puede trazar un perfil de las mujeres infectadas, para que pueda a la base de las acciones de salud para reducir al mínimo la transmisión de este virus a través de actividades educativas, se centró principalmente en el uso correcto del preservativo, además de aumentar la maldad de cáncer de cuello uterino en particular, el conocimiento del PCCU.

Palabras-clave: papilomaviridae, factores de riesgo, neoplasias delcuello uterino

ABSTRACT

The cervical cancer is a problem of global public health. In Pará, due to high prevalence found in some studies, there are few data on the profile of infected women. The objective of this purpose was to identify the prevalence of genital infection with human papillomavirus (HPV) and associated risk factors in women living in the city of Bragança, Para State. An observational clinical study was conducted through data collection performed to form and collection of biological samples of cervical cells, and then detection of HPV using the technique of "nested PCR. HPV prevalence was 37.5% of 152 women, identified subtypes 11, 16, 18, 31, 35, 52 and 58, the most prevalent 16 and 35 and three cases of coinfection subtypes. Infected women are married, are between 18 and 25, have high education, non-smokers, but are alcoholic, had first sexual intercourse after 15 years, more than 5 partners in life, one or more sexual partners in the last year, and this at least one new partner, do not make regular use of contraceptives, they had up to two pregnancies, childbirth, at least one abortion and were in the first examination PCCU. A high prevalence of HPV in these women was found but no risk factors was associated with statistically. However, one can draw a profile of women infected in order to can be base health actions to minimize the transmission of this virus through educational activities, mainly focused on the proper use of condoms, in addition to increasing awareness for cervical cancer in particular the awareness of the PCCU.

Key words: papillomaviridae, risk factors, uterine cervical neoplasms

INTRODUÇÃO

A infecção genital pelo HPV é a doença sexualmente transmissível (DST) mais frequente no mundo. Estima-se que cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas irão adquiri-la ao longo de suas vidas e que aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV. Além disso, cerca de 32% dessas mulheres estão infectadas pelos subtipos 16, 18 ou ambos (considerados de alto risco oncogênico)¹.

Em todo o mundo a taxa de HPV positivo em mulheres com citologia oncótica normal é de 10,4%². Contudo, em torno de 90% a 99% das lesões precursoras cervicais e tumores malignos apresentam o material genético do HPV, principalmente o subtipo 16, sendo considerado então o agente etiológico do câncer de colo uterino^{2,3,4}.

Apesar das altas prevalências de infecção genital pelo HPV em mulheres no mundo, a incidência anual de câncer de colo uterino é de aproximadamente 500 mil casos. Com isso, conclui-se que o câncer é um desfecho raro, e que a infecção pelo HPV é necessária, porém não é suficiente, necessitando de outros fatores associados¹. Os principais fatores associados são comportamentais, principalmente os sexuais, além de genéticos e associados ao sistema imunológico.

O câncer de colo uterino é de fácil rastreamento e apresenta altas taxas de cura, quando detectado no início, porém ainda é responsável pelo óbito de aproximadamente 230 mil mulheres, sendo mais de 80% ocorridos nos países em desenvolvimento⁵. No Brasil, mesmo estando disponível na rede pública, o exame de citologia oncótica, muitas mulheres, por falta de conhecimento ou mesmo por dificuldades no acesso a esse exame, não o realizam, chegando ao atendimento médico em estágio avançado.

O Brasil apresenta dimensões continentais, e peculiaridades em cada uma de suas regiões. E mesmo tendo estratégias em saúde a nível nacional para combater o câncer de colo uterino, muitas vezes apresentam falhas, principalmente por não levar em conta as diferenças entre as regiões. Para planejar ações que possam ser mais direcionadas para populações diferenciadas e o combate ao câncer de colo uterino, estudos regionais podem trazer maior entendimento das questões sociais e comportamentais da população alvo. O Estado do Pará, localizado na porção oriental da Amazônia brasileira, apresenta uma das maiores prevalências de câncer de colo uterino no Brasil e também altas prevalência da infecção genital pelo HPV. É um Estado de grande extensão territorial, com grandes desigualdades sociais, o que implica na dificuldade de acesso a serviços de saúde. A falta de assistência básica, aliada a pobreza, a falta de infraestrutura e de informações, eleva a suscetibilidade da população de adquirirem várias doenças, principalmente as que apresentam rota de transmissão sexual.

No Pará, vários estudos estão em desenvolvimento para obtenção de características do comportamento do vírus no Estado. Pinto e colaboradores (2011)⁶ estudaram a prevalência de infecção genital pelo HPV em duas cidades no Pará, em Belém e em Tucuruí. Em Belém a prevalência foi de 15% em mulheres com citologia normal e em Tucuruí foi de 14,3%. Assim este estudo teve como objetivo estudar a prevalência da infecção genital pelo HPV e associar a fatores de risco na população de mulheres residentes em Bragança, Pará.

MÉTODOS

Tratou-se de um estudo analítico do tipo Transversal, realizado na cidade de Bragança, Estado do Pará.

As participantes que compuseram a amostra foram selecionadas entre mulheres sexualmente ativas que compareceram para rastreamento de rotina do câncer do colo uterino em serviços de atenção básica de saúde na região, no período de março de 2013 a junho de 2014, sendo incluídas mulheres que aceitaram voluntariamente realizar o teste de rastreamento molecular do HPV e responder ao formulário do estudo, com idade entre 18 e 75 anos, com útero e/ou colo presente e funções cognitivas preservadas no momento da coleta de dados.

A amostra foi composta por mulheres atendidas no Hospital Regional de Bragança Antonio Maria Zaccaria e nas unidades de saúde do município de Bragança, Estado do Pará.

O instrumento utilizado consistiu em um formulário clínico e epidemiológico padrão aplicado antes da realização da consulta ginecológica, dividido nas seguintes partes: informações sociodemográficas e comportamentais, história sexual, história anticoncepcional, história reprodutiva, história ginecológica. A coleta destes dados se deu por entrevistadores previamente treinados a fim de se evitar o viés de informação.

A colheita da amostra biológica foi realizada com a mulher em posição ginecológica, onde se introduziu em sua vagina o espéculo de Collins para a visualização do colo do útero e do conteúdo vaginal, sendo que neste momento foram coletadas as amostras cervicais para a detecção do DNA do HPV por biologia molecular. A escova cervical estéril (*citobrush*) contendo o material coletado 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, as células foram lavadas com PBS 2 vezes e, na última lavagem, deixou-

se 200 µL de PBS sobre o pellet de células e, em seguida, a amostra foi congelada em freezer - 20°C. A extração do DNA foi realizada utilizando o kit Purelink™ GenomicDNA mini kit (Invitrogen, Carlsbad, Estados Unidos).

Para a pesquisa do DNA do HPV, foi empregado o método de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Inicialmente, foi realizada uma reação de PCR como oligonucleotídeos iniciadores para o gene constitutivo da globina, atestando a qualidade da amostra de DNA.

A reação para a detecção do DNA do HPV foi realizada por Nested-PCR, utilizando os oligonucleotídeos iniciadores MY9 (5'-CGT CCM ARR GGA WAC TGA TC -3') e MY11 (5'- GCM CAG GGW CAT AAY AAT GG - 3') e GP5 (5'- TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC- 3') e GP6 (5'- GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C- 3'). Na primeira reação de PCR, utiliza-se 100ng de DNA, 10 uL de GoTaq Green (Promega), 1µL de cada oligonucleotídeos iniciador a 10pM e água ultrapura em quantidade suficiente (qsp) para 20µL de mixde reação. A ciclagem foi composta por: um ciclo de desnaturação inicial de 94°C por 5 minutos, e 35 ciclos da amplificação de PCR foram executados. Cada ciclo consistiu em 94°C por 30 segundos, 56°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos. A extensão final ocorreu a 72°C por 5 minutos.

Em seguida as amostras foram submetidas a eletroforese em gel de agarose a 1% em solução de Tris-borato-EDTA (TBE) e corado com brometo de etídio. As amostras positivas que apresentarem uma banda de 440 pares de bases (pb) foram consideradas positivas.

As amostras que foram negativas seguiram para a segunda PCR, que foi realizada com os oligonucleotídeos GP05/06, que amplificaram a sensibilidade da técnica na detecção do vírus. Para a segunda PCR, utiliza-se 1 µL do produto amplificado na primeira reação, adicionando-se 10 uL de GoTaq Green (Promega), 1µL de cada oligonucleotídeos iniciador a 10 pMe água ultrapura em quantidade suficiente para 20µL de mixde reação. A ciclagem foi igual a descrita anteriormente. Em seguida, os produtos foram submetidos à eletroforese,consideraram-se positivas as amostras que apresentassem um fragmento de 250 pb à visualização sob luz ultravioleta.

As amostras positivas para o HPV foram testadas para nove subtipos de HPV, e, para isso, foi realizada a PCR em tempo real utilizando sondas Prime Time (IDT, Promega) específicas para cada subtipo de HPV (tipo 6 e 11 de baixo risco; tipo 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 de alto risco oncogênico). Cada reação consistiu de 100ng de DNA, 200 nM das sondas PrimeTime 20X, 10 µL de mix de reação Platinum®qPCRSuperMix-UDG (Invitrogen) e água ultrapura

qsp 20 µL. Foram executados 35 ciclos de 95°C por 30 segundos e 60°C por 30 segundos. Os resultados foram analisados pelo StepOnePlus V2 software (AppliedByosistems).

Esta pesquisa foi realizada após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical – UFPA, CAAE: 20824313.8.0000.5172.

O software *Excel 2007* foi adotado para entrada dos dados, bem como para a confecção das tabelas, e a análise estatística foi realizada por meio dos softwares *Epi Info 3.5.1* e *BioEstat 5.0*. Na análise univariada, obteve-se para a população estudadas, a prevalência da infecção pelo HPV, bem como a distribuição de frequências, medidas de dispersão e de tendência central das variáveis independentes.

Para uma investigação mais detalhada dos fatores de risco possivelmente associados à infecção por HPV para todo o grupo e separadamente por estratificação dos dados por três faixas etárias (18 a 25 anos, 26 a 44 anos e 45 ou mais anos), sendo então empregados, na análise bivariada, sendo a significância estatística verificada pelo teste do qui-quadrado (χ^2) e/ou exato de *Fisher* com um nível alfa de 0,05.

RESULTADO

Foram coletadas 155 amostras de mulheres que foram atendidas no município de Bragança, das quais 3 foram excluídas em razão de ausência de DNA na amostra extraída, totalizando 152 amostras.

A tabela 1 apresenta o perfil sócio demográfico das participantes, sendo identificada a predominância da faixa etária entre os 26 a 45 anos (46,71%), solteiras/separadas/viúvas (74,34%), com escolaridade de até o ensino fundamental incompleto (52,63%), fumantes (67,10%) e não etilistas (55,26%).

Tabela 1 – Perfil sócio-demográfico e comportamental das mulheres estudadas.

VARIÁVEIS	Total	%
IDADE	152	100
≤25 anos	36	23,68

26 a 45 anos	71	46,71
> 45anos	45	29,60
ESTADO CIVIL	152	100
Casada/companheiro	39	25,65
Solteira/separada/viúva	113	74,34
ESCOLARIDADE	152	100
Analfabeta/fundamental incompleto	80	52,63
Fundamental completo	6	3,94
Médio incompleto	18	11,84
A partir de Médio completo	48	37,57
TABAGISMO	152	100
Sim	102	67,10
Não	50	32,89
ETILISMO	152	100
Sim	68	44,73
Não	84	55,26

Quanto ao comportamento sexual e reprodutivo das mulheres pesquisadas, verificou-se que a grande maioria realizou a primeira relação sexual após 15 anos de idade (64,58%), sendo que a grande maioria teve entre 1 a 5 parceiros na vida, mas a grande maioria declarou ter feito uso de preservativos na (70,34%), porém não em todas as relações (61,58%). A frequência da realização de PCCU foi, em sua maioria, de 2 a 5 exames na vida.

A respeito dos aspectos reprodutivos, observou-se maior prevalência do HPV em mulheres com três ou mais gestações, nenhum ou um parto e sem histórico de aborto (Tabela 2).

Tabela 2 – Perfil de comportamento sexual e reprodutivo das mulheres pesquisadas.

VARIÁVEIS	Total	%
Coitarca	144	100
Até 15 anos	51	35,41

> 15 anos	93	64,58
Parceiros na vida	144	100
1	70	48,61
2 a 5	67	46,52
>5	7	4,86
Uso de anticoncepcional	152	100
Não	87	57,23
Sim	65	42,76
Uso de preservativo	152	100
Não	45	29,60
Sim	107	70,40
Frequência de uso de preservativo	151	100
Em todas as relações	16	10,59
Às vezes	93	61,58
Nunca	42	27,81
Exames de PCCU	152	100
Este é o primeiro	28	18,42
2 a 5	97	63,81
>5	27	17,76
Número de gestações	152	100
0 ou 2	71	46,71
3 ou mais	81	53,82
Partos	152	100
0 ou 1	80	52,63
2 ou mais	72	47,36
Abortos	152	100
Zero	118	77,63
1 ou mais	34	22,36

A prevalência da infecção genital pelo HPV nesta população foi de 37,5%, sendo 57 amostras positivas nestas 152 mulheres incluídas no estudo. Das 57 amostras positivas, seis tiveram o subtipo viral identificado. Não foram encontrados os subtipos 06 e 33, mas houve

identificação dos tipos: 11, 18, 31, 52 e 58, cada um encontrado em uma única amostra; o tipo 16 em duas amostras e o 35 em três amostras. Três mulheres apresentaram infecção múltipla, sendo um caso pelo HPV 16, 18 e 52, outro por 11 e 58 e um terceiro caso 31 e 35. Nas demais amostras houve detecção da presença do vírus, mas não foi possível determinar o subtipo viral.

A Tabela 3 mostra a prevalência da infecção pelo HPV em relação ao perfil sócio demográfico, sendo que nenhuma das variáveis apresentou associação com a infecção genital pelo HPV. Porém vale destacar alguns achados, como em relação à faixa etária, onde as mulheres com idade entre 18 a 25 anos apresentaram a maior prevalência (41,6%), e com a idade, ocorreu diminuição da mesma. Quanto ao estado civil, houve maior prevalência de infecção por HPV entre as mulheres entre as casadas/companheiras com 43,58%.

Em relação à escolaridade, foi observado que a prevalência de HPV aumentou de acordo com a escolaridade, sendo que as mulheres com escolaridade a partir do ensino médio completo foram as mais cometidas pela infecção pelo HPV com 47,91%. A respeito do tabagismo e etilismo, houve maior prevalência entre as não tabagistas e entre aquelas que ingeriam bebidas alcoólicas (Tabela 3). Nenhuma das variáveis foi associada a infecção genital pelo HPV.

Tabela 3 – Prevalência de HPV em função de perfil sócio demográficos.

Variáveis	Total	DNA HPV		p-valor*
		Positivas	Frequência(%)	
Idade				
18 a 25 anos	36	15	41,6	0,9032
26 a 44 anos	65	24	36,9	
45 a mais anos	50	17	34	
ESTADO CIVIL				
Casada/companheiro	39	17	43,58	0,472
Solteira/separada/viúva	113	40	35,39	
ESCOLARIDADE				
Analfabeta/fundamental incompleto	80	26	32,5	0,5901
Fundamental completo	6	1	16,66	
Médio incompleto	18	7	38,88	
A partir de Médio completo	48	23	47,91	
Tabagismo				
Não	102	50	49,01	0,522
Sim	50	19	38	

Etilismo				
Não	68	23	33,8	0,6797
Sim	84	34	40,47	

* Teste G para amostras independentes (nível de significância = 0,05).

A Tabela 4 mostra as variáveis comportamentais, sexuais, ginecológicas e reprodutivas em relação à infecção pelo HPV. Entre as mulheres infectadas pelo vírus, foi observado que a maior prevalência da infecção pelo HPV ocorreu entre as mulheres que realizaram a coitarca após 15 anos (40,86%). Quanto ao número de parceiros, as que tiveram mais de 5 parceiros na vida foram as mais acometidas pela infecção (57,14%). Igualmente foi visto para as mulheres que se relacionaram com um ou mais parceiros sexuais no último ano (57,14%), e pelo menos um parceiro novo no último ano (37,58%). Entre as variáveis ginecológicas, as mulheres que não fizeram uso de anticoncepcional (41,37%), com até duas gestações (38,02%), um parto (38,75%), e pelo menos um aborto (47,05%), apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV.

Quanto ao uso de preservativo, as mulheres que fizeram uso em algum momento da vida, apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV (42,05%) em relação àquelas que nunca usaram (26,66%). Com relação à frequência do uso do preservativo, a maior prevalência ocorreu entre as mulheres que utilizavam “as vezes” (41,93%). A maior prevalência da infecção pelo HPV foi encontrada nas mulheres que estavam fazendo pela primeira vez exame de PCCU (46,42%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Prevalência de HPV em função de variáveis ginecológicas, sexuais e reprodutivas.

Variáveis	Total	DNA HPV		p-valor*
		Positivas	Frequência(%)	
Coitarca	144			
Até 15 anos	51	16	31,37	0,3448
> 15 anos	93	38	40,86	
Parceiros na vida	144			
0 a 1	70	22	31,42	0,665
2 a 5	67	25	37,31	
>5	7	4	57,14	
Nº de parceiros sexuais no último ano	151			
Nenhum	10	3	30	0,9913

1 ou mais	141	53	37,58	
Nº de parceiros sexuais novos no último ano	152			
1 ou mais	142	54	38,02	0,7439
Nenhum	10	3	30,7	
Uso de anticoncepcional oral	152			
Não	87	36	41,37	0,5373
Sim	65	21	32,3	
Uso de preservativo	152			
Não	45	12	26,66	0,2882
Sim	107	45	42,05	
Frequência de uso de preservativo	151			
Em todas as relações	16	6	37,5	0,5965
Às vezes	93	39	41,93	
Nunca	42	12	28,57	
Exames de PCCU	152			
Este é o primeiro	28	13	46,42	0,7068
2 a 5	97	33	34,02	
>5	27	11	40,74	
Número de gestações	152			
0 ou 2	71	27	38,02	0,9436
3 ou mais	81	30	37,02	
Partos	152			
0 ou 1	80	31	38,75	0,9436
2 ou mais	72	26	36,11	
Abortos	152			
Zero	118	41	34,74	0,4975
1 ou mais	34	16	47,05	

*: Teste G para amostras independentes (nível de significância = 0,05).

DISCUSSÃO

Estudos sobre prevalência da infecção genital pelo HPV pode ajudar a direcionar as medidas em saúde para o controle do câncer de colo uterino. No Brasil este tipo de câncer ainda

é um problema de saúde pública, principalmente no Norte do Brasil, na qual apresenta dados que mostram que o câncer do colo uterino é o mais frequente entre as mulheres. Na região Norte do Brasil são poucos estudos realizados sobre a infecção genital pelo HPV, principalmente no interior do Pará. Este estudo foi desenvolvido no município de Bragança, que se localiza na região nordeste do Estado do Pará. Uma cidade com 113.227 habitantes (IBGE, 2016)⁷ e que apresenta como atividades econômicas a pesca, pecuária, agricultura e extrativismo de caranguejos. Este estudo é o primeiro a ser realizado nesse município sobre este tema.

A Prevalência de HPV no município de Bragança foi de 37,5%. Esta prevalência foi alta em comparação a outros estudos realizados no Estado do Pará, como o de Pinto e colaboradores⁶, que realizou o estudo em Belém e Tucuruí. A cidade de Belém apresentou a prevalência de 15% e a de Tucuruí de 14,2%. Vale ressaltar que, nesse outro estudo, a técnica utilizada para a detecção do HPV foi PCR, mas utilizaram apenas ooligonucleotídeo iniciador My9/11. Neste estudo, foi utilizado a técnica de Nested-PCR, utilizando os oligonucleotídeos iniciadores My9/11 e GP5/6, aumentando a sensibilidade da técnica, o que justificaria esta maior detecção do DNA do HPV nesta população.

Dos nove subtipos testado, sete foram encontrados na população: HPV 11, 16, 18, 31, 35, 52 e 58. Entretanto, das 57 amostras positivas para HPV, apenas seis tiveram o subtipo viral identificado. Isso indica que, a maioria das mulheres apresentou contaminação por outros subtipos diferentes dos de maior circulação⁸. Vieira et al (2015)⁹ analisaram 265 universitárias em Belém, entre 18 e 55 anos, detectaram os subtipos HPV 61, 82, 16, 59, 6, 18, 68, 58, 52, 81 e 74. Não foi encontrado o subtipo 11, divergindo desta pesquisa que não só encontrou o subtipo 11, mas também em coinfeção com o subtipo 58. Lippman et al (2010)¹⁰, pesquisaram 386 mulheres em São Paulo. Trinta e cinco por cento (135 mulheres) apresentaram o HPV, sendo que 20% foram positivas para os subtipos de alto risco, 6,5% para baixo-risco, 2% para ambos e não foi possível determinar o subtipo em 10% (38) participantes. Além disso, 13 das 135 mulheres apresentaram mais de um subtipo viral. Os subtipos de alto-risco mais frequentes foram respectivamente 16, 18, 31, 53, 58, 33 e 35, e baixo risco os 11, 61, 54 e 6. Ainda no Estado de São Paulo, Município de Campinas, Resende et al.¹¹ pesquisaram 328 mulheres com câncer de colo uterino sendo que 87% apresentaram infecção por um subtipo viral e 52% infecções múltiplas, o subtipo viral mais encontrado foi o 16 em 49% seguidos do 58, 52, 31, 35 e 33.

Em relação aos fatores de risco associados ao HPV, avaliaram-se fatores sócio demográficos, comportamentais, sexuais, ginecológicos e reprodutivos. Porém, não foi possível

indicar associação estatisticamente significativa. Contudo, pode-se traçar um perfil que demonstra certo padrão para a infecção genital pelo HPV. As mulheres que apresentaram a maior prevalência da infecção genital pelo HPV foram aquelas com idade até 25 anos (41,8%), casadas (43,58%), que estudaram até o ensino médio ou iniciaram o ensino superior (47,91%), não tabagista (49,01%) e que faziam uso de álcool (40,47%). Realizaram a coitarca após 15 anos (40,86%), apresentaram mais de 5 parceiros na vida (57,14%) e com parceiros novos no último ano (38,02%). Além disso, não faziam uso de anticoncepcional oral (41,37%), e utilizavam preservativo de forma irregular (41,93%). Número de gestações e partos foram muito semelhantes, entretanto, em relação ao número de abortos, as mulheres que alegaram 1 ou mais abortos (47,05%) apresentaram maior prevalência do HPV.

Em outros trabalhos, como o de Miranda et al (2013)¹², também não conseguiram encontrar associação entre os fatores de risco e a infecção pelo HPV, porém, foi possível traçar o perfil das mulheres. Os autores avaliaram 585 mulheres entre 18 e 75 anos, com prevalência viral de 59,6% e subtipos mais encontrados os 16, 33, 59, 66, 69 e 83. Não houve associações estatisticamente significantes entre as variáveis sócio demográficas e a presença do HPV. O perfil das participantes foi de residentes em área urbana, e, semelhante a esta pesquisa, predominaram as fumantes (40,4%), mulheres a cima dos 30 anos (68,5%), entre 1 a 5 gestações (66,3%), que não fazem uso de contraceptivo oral (52,8%), com coitarca a cima dos 15 anos (39,4%) e um parceiro sexual durante a vida (51,7%). Houve maioria etilista (61,8%), sendo esta a única variável diferente do encontrado nesta pesquisa.

Como foi visto, houve diminuição da infecção pelo HPV com o aumento da idade. Em mulheres jovens (até 25 anos), a maior prevalência da infecção pelo HPV é atribuída às características próprias da idade, como maior procura por parceiros sexuais, a rotatividade destes, maior frequência sexual, uso irregular de camisinha e baixa procura por exames ginecológicos quando comparadas as mulheres mais velhas. A prevalência em mulheres entre 26 a 45 anos e mulheres com idade acima de 45 anos, se mostrou muito semelhante, sem a queda que é visto em outros trabalhos ou a presença de um segundo pico em mulheres mais velhas^{6,13,14}.

Em relação aos fatores sócio demográficas, observou-se que a infecção acometia mais mulheres casadas e com maior escolaridade (a partir de médio incompleto). Martins et al (2014)¹⁵ verificaram como fator apenas a baixa escolaridade. Já outros autores verificaram que as mulheres com maior prevalência de HPV possuíam baixa escolaridade e eram

solteiras/separadas/viúvas^{16,17,12}. Mendonça et al (2010)¹⁸ apontam as variáveis baixa escolaridade e ter um companheiro com associação à infecção pelo HPV.

Em relação ao tabagismo, neste estudo verificou-se que a maior prevalência de HPV ocorreu entre as mulheres que não fumavam. Estudos como os de Negrin (2015) e Matos et al (2005)^{19,20} indicam a exposição ao fumo e a duração dessa exposição como fatores de imunossupressão na infecção pelo HPV. Quanto ao etilismo, poucos estudos abordaram este aspecto, e foi verificado que nessa população a maior prevalência do HPV foi entre as mulheres que bebiam. Miranda et al (2014) e Martins et al (2014)^{12,15} apontaram o etilismo como fator de risco, contudo ambos não apresentaram resultado estatisticamente significativo.

No que diz respeito aos fatores sexuais, a infecção pelo HPV acometeu mais mulheres que realizaram a coitarca após 15 anos, que tiveram a partir de 2 parceiros na vida, com um ou mais parceiros no último ano e não sendo novos. Outros trabalhos também obtiveram resultados semelhantes, como nos estudos de Mendonça et al (2010), de Miranda et al (2012), de Pinto et al (2011) e de Ribeiro et al (2015)^{18,12,6,21}. No estudo de Ribeiro et al (2015)²¹ foi encontrado um perfil sexual de mulheres com dois parceiros ou mais durante a vida e coitarca com idade igual ou inferior a 16 anos. Miranda et al (2012)¹² identificaram mulheres com cinco ou mais parceiros e coitarca antes dos 16 anos. Mendonça et al (2010)¹⁸ obtiveram perfil de mulheres com coitarca antes dos 20 anos e com 1 a 3 parceiros sexuais durante a vida. Pinto et al (2011)⁶ encontraram perfil de mulheres com coitarca igual ou anterior a 15 anos, com 3 ou mais parceiros e pelo menos um parceiro novo no último ano.

Quanto aos métodos anticoncepcionais, verificou-se que as mulheres que não fazem uso de anticoncepcional oral apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV. O que não ocorreu em relação ao uso de preservativo, no qual as mulheres que fazem uso apresentaram maior prevalência do vírus. Porém, esta maior prevalência ocorreu entre as que usavam de forma irregular. Resultado diferente do encontrado por Nunes et al (2015)²² que observaram maior prevalência entre as que não usavam preservativo, porém sem significância estatística. Os resultados controversos do uso de preservativo podem ser explicados por diferentes motivos. O preservativo, em relação à proteção contra a infecção pelo HPV, protege apenas até 70%⁸, pois isso depende de como ocorre o uso do mesmo. Em geral, o uso do preservativo não ocorre durante todo o ato sexual.

No que diz respeito aos aspectos reprodutivos foi observada maior prevalência em mulheres com até duas gestações, um parto e pelo menos um aborto. Semelhante a este estudo, Zoa assomou et al (2016)¹⁴ apontaram a multiparidade como fator de risco, assim como,

Mendonça et al (2010)¹⁸ e ainda acrescenta o uso de anticoncepcionais orais. Srivastava et al (2014)²³ em pesquisa com 122 mulheres verificaram que aquelas que tiveram mais que três partos apresentam 3,5% mais chances de desenvolver câncer de colo uterino ($P < 0,0001$; CI: 1,9-6,4).

Como limitações, este estudo apresenta a veracidade das respostas das entrevistadas, visto que, por medo da divulgação dos dados individuais, as participantes podem ter alterado as respostas, como aconteceu com algumas que não responderam a algumas perguntas, ou mesmo por vergonha, por se tratarem de questionamentos de cunho íntimo. Ainda nesses aspectos, a forma de coleta, em que em razão de possíveis analfabetas na pesquisa, o questionário foi lido para as participantes e não lido pelas próprias entrevistadas, podendo assim ter contribuído para alteração das respostas.

Não se considerou o tamanho amostral como fator limitador, pois estudos trazem amostras com tamanhos dispares e resultados (associações) semelhantes, variando a prevalência de acordo com a realidade de cada região.

Por fim, verificou-se uma alta prevalência do HPV nessas mulheres, porém, nenhum fator de risco foi associado estatisticamente. Entretanto, pode-se traçar um perfil das mulheres infectadas para embasar ações em saúde e minimizar a transmissão deste vírus, através ações educativas, principalmente voltadas para o uso adequado de preservativos, além de aumentar o rastreio para o câncer de colo uterino, em especial pela conscientização da realização do exame preventivo.

Área de concentração: epidemiologia

Conflito de interesses: não há conflitos de interesse.

Agradecimentos: Ao Hospital Antonio Maria Zaccaria e as participantes desta pesquisa por permitirem a colheita de dados, ao Sistema Único de Saúde (SUS) pelo apoio financeiro e aos colegas de laboratório pela ajuda durante a pesquisa.

Financiamento: CNPq, FAPESPA, PPSUS

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Câncer do colo do útero. Revista Brasileira de Cancerologia. 2000; 46(4):351-54. Rio de Janeiro: Inca. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/publicacoes/2014>>. Acesso em: 26/04/2014.
2. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, De Sanjose S, Bruni L, Tortolero-luna G, Kjaer SK, Munoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008; 10:1-16.
3. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer*. 2010; 10(8):550-60
4. Zheng, Z.; Baker, C.C. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *National Institute of Health*. 2006; 11:2286-302.
5. Oliveira GR, Caldeira TDM, Barral MFM, Döwich V, Soares MA, Gonçalves CV, Martinez AMB. Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2013. 35(5):226-232.
6. Pinto, D. S.; Fuzzi, H. T.; Quaresma, J.A.S. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. *Cadernos de Saúde Pública*. 2011; 27(4):769-78.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Dados infográficos: município Bragança, 2016. <http://cidades.ibge.gov.br/painel/painel.php?lang=&codmun=150170>
8. de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11:1048–56.
9. Vieira R.C.; Monteiro, J.D.O.S.; Manso, E.P.; Dos Santos, M.R.; Tsutsumi, M.Y.; Ishikawa, E.A.; Ferrari, S.F.; Lima, K.V.; De SOUSA, M.S. Prevalence of type-specific HPV among female university students from northern Brazil. *Infectious Agents and Cancer*. 2015. 10(21):1-5.
10. Lippman SA, Sucupira MCA, Jones HE, Luppi CG, J Palefsky, Van de wijgertjhhm, Oliveira RLS, Diaz RS. Prevalence, distribution and correlates of endocervical human papillomavirus types in Brazilian women. *Int Jour STD AIDS*. 2010. 21(2):105–109.
11. Resende LS de A, Rabelo-santos SH, Sarian LO, Alves RRF, Ribeiro AA, Zeferino LC, Derchain S. A portrait of single and multiple HPV type infections in Brazilian women of different age strata with squamous or glandular cervical lesions. *BMC Infect Dis*. 2014. 14(214):1-8.
12. Miranda PM, Silva NNT, Pitol BCV, Silva IDCG, Lima-filho JL, Carvalho RF, Stocco RC, Beçak V, Lima AA. Persistence or Clearance of Human Papillomavirus Infections in Women in Ouro Preto, Brazil. *Bio Med Research International*. 2013. 1-6.

13. GuY, Yi M, Xu Y, Zhao H, Fu F, Zhang Y. Genotype distribution characteristics of high-risk human papillomaviruses in women from Shanghai, China. *Epidemiol Infect.* 2015. 1-8.
14. Zoa Assomou S, Mbiguino AN, Mabika BM, Ogoula SN, EL Mzibri M, Khattabi A, Ennaji MM. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infect Agents and Canc.* 2016. 11(2):1-8.
15. Martins AES, Lucena-silva N, Garcia RG, Welkovic S, Barboza A, Menezes MLB, Maruza M, Tenório T, Ximenes RAA. Prevalence of human papillomavirus infection, distribution of viral types and risk factors in cervical samples from human immunodeficiency virus-positive women attending three human immunodeficiency virus-acquired immune deficiency syndrome reference centres in northeastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014. 109(6):738-747.
16. Coser J, Boeira TdaR, Wolf JM, Cerbaro K, Simon D, Lunge VR. Cervical human papillomavirus infection and persistence: a clinic-based study in the countryside from South Brazil. *Braz. Jour. Infect. Dis.* 2015.1-8.
17. Ignasi CN, Dos Santos VK, Da Rosa MI, Da Rosa MTM, Calil LN, Cortez-herrera E, Wilhelms DM, Rossetti MLR, Bozzetti MC. Infecção genital pelo HPV e Chlamydia trachomatis em mulheres assintomáticas: prevalência, fatores associados e relação com lesões cervicais. *Cad Saúde Coletiva.* 2012.20(3):287-96.
18. Mendonça VG, Guimarães MJB, Lima filho JL, Mendonça CG, Martins DBG, Crovella S.; Alencar LCA. Infecção cervical por papilomavírus humano: genotipagem viral e fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo do útero. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010. 32(10):476-485.
19. Negrin LGC. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. *ecancer.* 2015. 577(9):1-14.
20. Matos A, Moutinho J, Pinto D, Medeiros R. The influence of smoking and other cofactors on the time to onset to cervical cancer in a southern European population. *Eur J Cancer Prev.* 2005. 14(5):485-491.
21. Ribeiro AA, Costa MC, Alves RRF, Villa LL, Saddi VA, Carneiro MAdos S, Zeferino LC, Rabelo-santos SH. Infectious agents and cancer. 2015. 10(16):1-7.
22. Nunes JD, Vidal FC, Ferraro CT, Chein MB, Brito LM, Monteiro SC. Molecular detection of human papillomavirus in Brazilian women with cervical intraepithelial neoplasia in a northeast Brazilian city. *Genet Mol Res.* 2014. 13(4):9077-9085.

23. Srivastava S,Shahi UP, Dibya A, Gupta S, Roy JK. Distribution of HPV Genotypes and Involvement of Risk Factors in Cervical Lesions and Invasive Cervical Cancer: A Study in an Indian Population.Int JourMol Cell Med Spring.2014. 3(2):1-13.

ANEXOS

ANEXO A- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO

SAGAS

<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>

O novo artigo foi submetido com sucesso!

Login: [thaiscoelho](#) [Português](#) [English](#) [Español](#)**SAGAS**Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos
Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health[Início](#) [Autor](#) [Consultor](#) [Editor](#) [Mensagens](#) [Sair](#)

CSP_0668/16

Arquivos	Versão 1 [Resumo]
Seção	Artigo
Data de submissão	19 de Abril de 2016
Título	Estudo epidemiológico da infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres do município de Bragança, Pará
Título corrido	Epidemiologia da infecção por HPV em mulheres do município de Bragança
Área de Concentração	Epidemiologia
Palavras-chave	Papiloma vírus humano, fatores de risco, neoplasias do colo do útero
Fonte de Financiamento	CNPq, FAPESPA, PPSUS
Conflito de Interesse	Nenhum
Condições éticas e legais	No caso de artigos que envolvem pesquisas com seres humanos, foram cumpridos os princípios contidos na Declaração de Helsinki , além de atendida a legislação específica do país no qual a pesquisa foi realizada. No caso de pesquisa envolvendo animais da fauna silvestre e/ou cobaias foram atendidas as legislações pertinentes.
Registro Ensaio Clínico	Nenhum
Sugestão de consultores	Nenhum
Autores	Thaís da Conceição Costa Coelho (Universidade Federal do Pará) < thaiscoelho100@gmail.com > Jéssica Antonia Nunes Gomes (Universidade Federal do Pará) < jessicaang13@gmail.com > Allef William França de Oliveira (Universidade Federal do Pará) < allefwilliamfrancaoliveira1995@gmail.com > Elisa da Silva Soares (Universidade Federal do Pará) < elisaguilhermina@gmail.com > Luiz Eduardo Valente Monteiro (Universidade Federal do Pará) < edu.v.monteiro@hotmail.com > Thalita Mayan Esquerdo Andrade (Universidade Federal do Pará) < thalita_mayan@hotmail.com > Juarez Antônio Simões Quaresma (Universidade Federal do Pará) < juarez@ufpa.br > Hellen Thaís Fuzii (Universidade Federal do Pará) < hellenfuzii@ufpa.br >
STATUS	<i>Com Secretaria Editorial</i>

© Cadernos de Saúde Pública, ENSP, FIOCRUZ - 2016

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

NÚCLEO DE MEDICINA
TROPICAL-NMT/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção genital pelo HPV em mulheres no município de Bragança

Pesquisador: Hellen Thais Fuzil

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 20824313.8.0000.5172

Instituição Proponente: Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 570.445

Data da Relatoria: 26/03/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo transversal analítico onde serão recrutadas 200 mulheres atendidas das unidades de atenção a família do município de Bragança, bem como as atendidas no Hospital Santo Antônio Maria Zacarias e nas Unidades de Saúde da Família do município de Bragança no estado do Pará para determinar a prevalência e tipos de HPV nessa população.

Objetivo da Pesquisa:

GERAL - Analisar os aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção genital pelo HPV em mulheres atendidas no ambulatório do HSMZ e nas Unidades de Saúde da Família do município de Bragança no estado do Pará.

Objetivo Secundário:

OBJETIVOS ESPECÍFICOS - Avaliar a prevalência da infecção genital por HPV; - Avaliar a prevalência dos subtipos HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58;

- Traçar o perfil sócio-demográficos, comportamentais, sexuais, contraceptivos e clínico-

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

CEP: 66.055-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6857

E-mail: cepbel@ufpa.br

NÚCLEO DE MEDICINA
TROPICAL-NMT/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 570.445

ginecológico.

- Correlacionar o perfil clínico-epidemiológico com a prevalência do HPV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Foram incluídos os riscos e benefício da pesquisa para o paciente.

Riscos:

A pesquisa apresenta riscos mínimos no que diz respeito a colheita de material biológico. Estes riscos serão minimizados pois a colheita de material da cervix será realizada por profissional habilitado durante procedimento de rotina para a colheita de PCCU. Os riscos referentes a identificação do paciente, o qual pode trazer constrangimento, serão minimizados pela utilização de código numérico.

Benefícios:

Como benefícios, as mulheres receberão o resultado do exame para detecção do HPV e as mulheres com resultado positivo serão encaminhadas para tratamento ou seguimento. Além disso, a análise epidemiológica da infecção pelo HPV pode trazer abordagem mais eficientes para o combate desta infecção na região.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de grande importância para determinar a prevalência de HPV em Bragança, visto que o câncer de colo uterino é a principal causa de morte por câncer entre mulheres no Norte do Brasil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados o TCLE adequado, a folha de rosto e o questionário epidemiológico.

Na relatoria anterior foi identificada a falta da carta de anuência do Hospital Santo Antônio Maria Zacarias em papel timbrado e a assinatura com carimbo. Além deste, faltava a carta de anuência das Unidades de Saúde da Família do município de Bragança, também com papel timbrado e assinatura com carimbo. O Colegiado entende, devido o hospital e a secretaria de saúde não possuem papel timbrado e devido as assinaturas serem reconhecidas, e, para não prejudicar a pesquisa, que tais documentos já anexados ao protocolo de pesquisa seriam aceitos.

participar do estudo.

Recomendações:

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

UF: PA

Telefone: (91)3201-6857

Município: BELEM

CEP: 66.055-240

E-mail: cepbel@ufpa.br

NÚCLEO DE MEDICINA
TROPICAL-NMT/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 570.445

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências anteriores foram resolvidas, sendo dada a aprovação do protocolo de pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BELEM, 26 de Março de 2014

Assinador por:
ANDERSON RAIOL RODRIGUES
(Coordenador)

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6857

CEP: 66.055-240

E-mail: cepbel@ufpa.br