



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

BRUNA EMANUELLE SANCHES BORGES

**ESTRESSE OXIDATIVO ASSOCIADO À INFECÇÃO PELO HPV E ÀS LESÕES  
PRECURSORAS DO CÂNCER DE COLO UTERINO EM MULHERES  
RIBEIRINHAS**

Belém – PA

2016

BRUNA EMANUELLE SANCHES BORGES

**ESTRESSE OXIDATIVO ASSOCIADO À INFECÇÃO PELO HPV E ÀS LESÕES  
PRECURSORAS DO CÂNCER DE COLO UTERINO EM MULHERES  
RIBEIRINHAS**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, como requisito para a obtenção de título de mestre em doenças tropicais.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>: Maria da Conceição Nascimento Pinheiro.

Belém – PA

2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFPA

---

Borges, Bruna Emanuelle Sanches, 1991-  
Estresse oxidativo associado à infecção pelo HPV e  
às lesões precursoras do câncer de colo uterino em  
mulheres ribeirinhas. / Bruna Emanuelle Sanches Borges.  
- 2016.

Orientadora: Maria da Conceição Nascimento  
Pinheiro.

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.  
3. Mulheres - Doenças - Amazônia. 4. Doenças por  
papilomavírus. 5. Stress oxidativo. I. Título.

CDD 22. ed. 616.99466

---



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

BRUNA EMANUELLE SANCHES BORGES

**ESTRESSE OXIDATIVO ASSOCIADO À INFECÇÃO PELO HPV E ÀS LESÕES  
PRECURSORAS DO CÂNCER DE COLO UTERINO EM MULHERES  
RIBEIRINHAS**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, como requisito para a obtenção de título de mestre em doenças tropicais.

Aprovada em:

Conceito:

**Banca Examinadora**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria da Conceição Nascimento Pinheiro  
Orientadora – NMT/ UFPA

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Hellen Thais Fuzii  
Membro – NMT/ UFPA

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Márcia Cristina Freitas da Silva  
Membro – NMT/ UFPA

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marília Brasil Xavier  
Membro – NMT/ UFPA

Dedico este trabalho a Deus e à  
minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, meu Senhor, pois tudo o que eu tenho e tudo o que eu sou vem Dele. Agradeço pelo seu imensurável amor e sua misericórdia.

Aos meus pais Edilza e Manoel Sanches, pelo amor, incentivo, apoio e pelos conselhos. Obrigada por ter proporcionado oportunidades para a realização dos meus sonhos.

Ao meus irmãos Bruno e Emanuel Sanches, que sempre me deram força para ir além, agradeço por estarem sempre ao meu lado.

Ao meu marido, pela paciência, auxílio, amor e carinho. Sempre me apoiando no que fosse preciso.

À minha orientadora Dr<sup>a</sup> Maria da Conceição, que com toda a sua paciência, dedicação e seus valiosos conhecimentos me ajudou na conclusão desta etapa, obrigada pela confiança e pelo exemplo de profissional e pessoa.

Aos meus amigos do Laboratório de Toxicologia Humana e Ambiental – NMT/ UFPA, Gleyce, Aline, Prof<sup>a</sup> Márcia, Camille, Cláudia, Abner, Dario, Farah e Heitor, agradeço pela amizade, apoio e contribuições para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores que me auxiliaram na construção do conhecimento adquirido durante o curso de mestrado, muito obrigada!

Aos meus amigos, meus sinceros agradecimentos.

“Ninguém é digno do oásis se não  
aprender a atravessar seus desertos”

(Augusto Cury)

## RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar as respostas do estresse oxidativo associadas à infecção por HPV e às lesões precursoras do câncer de colo uterino em mulheres ribeirinhas da Amazônia. Envolveu 126 mulheres ribeirinhas de duas comunidades do município de Itaituba, 68 ribeirinhas de duas comunidades do município de Limoeiro do Ajurú e 43 mulheres de uma comunidade do distrito do município de Bragança, todas no estado do Pará, com idade entre 14 a 60 anos, atendidas pelo Programa de Prevenção de Câncer Cérvico Uterino (PCCU) nos anos de 2013 e 2014. Foi realizado o teste Papanicolaou e a PCR (reação em cadeia de Polimerase) para detecção de HPV. Coleta de amostras de sangue também foi obtida para avaliação da peroxidação lipídica(MDA) e determinação de glutathione total (GSht) e oxidada (GSSG). Informações sociodemográficas foram obtidas durante entrevista prévia à coleta. Os níveis de MDA foram superiores naquelas com a infecção por HPV em todas as comunidades estudadas. Nas mulheres de Limoeiro do Ajurú e Bragança as concentrações de GSH total e GSSG apresentaram-se elevadas sugerindo a expressão de uma resposta oxidativa nas mulheres com lesões pré-malignas de baixo grau do colo uterino ou HPV. Enquanto que nas mulheres com LIEBG ou HPV de Itaituba os níveis de GSH total foram superiores aos teores de GSSG, sugerindo a resposta antioxidante da GSH. Sendo este o primeiro trabalho em que se investiga respostas do estresse oxidativo associados a lesões pré-malignas do câncer de colo de útero e a infecção pelo HPV em populações ribeirinhas da Amazônia, cujos resultados mostraram associação significativa entre respostas oxidativas e a infecção pelo HPV, tornam-se relevantes estudos em que se investiguem os principais fatores que influenciam as repostas do estresse oxidativo nessa população.

Palavras-chave: Neoplasias do Colo do Útero. Papillomaviridae. Estresse Oxidativo. Mulheres.



## ABSTRACT

This study aimed to evaluate the responses of oxidative stress associated with HPV infection and precursor lesions of cervical cancer in women riverside of the Amazon. Involved 126 riverside women two Itaituba city communities, 68 riverine two communities of Limoeiro do Ajurú and 43 women of a community of Braganca city district, all in the state of Para, aged 14 to 60 years, attended the cervical Cancer Prevention Program Uterine (PCCU) in the years 2013 and 2014. Was realized the Pap test and PCR (polymerase chain reaction) to HPV detection. Collection of blood samples were also obtained for evaluation of lipid peroxidation (MDA) and determination of total glutathione (GSHt) and oxidized (GSSG). Sociodemographic information was obtained during an interview prior to the collection. MDA levels were higher in those with HPV infection in all communities studied and those with low-grade precursor lesions in Itaituba. In Limoeiro do Ajurú and Bragança women the concentrations of total GSH and GSSG were presented suggesting high expression of an oxidative response in women with pre-malignant lesions of low grade uterine or cervical HPV. While women with HPV Itaituba LIEBG or the full GSH levels were higher than GSSG levels, suggesting the antioxidant GSH response. Which is the first work that investigates responses of oxidative stress associated with pre-malignant lesions of cervical cancer and HPV infection in riverside communities in the Amazon, the results showed a significant association between oxidative responses and HPV infection, become relevant studies which investigate the main factors influencing the responses of oxidative stress in this population.

Keywords: ColoCervical Neoplasms. Human Papillomavirus. Oxidative Stress. Women'S.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CAT	Catalase
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DST	Doença Sexualmente Transmissível
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
ESF	Estratégia Saúde da Família
GSH-Px	Glutaciona Peroxidase
GSH	Glutaciona Reduzida
GSH – Rd	Glutaciona Redutase
GSSG	Glutaciona Oxidada
HPV	Papilomavírus Humano
HSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LPCCU	Lesões Precursoras do Câncer de Colo Uterino
LSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau
MDA	Malondialdeído
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCCU	Programa de Prevenção do Câncer Cérvico Uterino
PNCCU	Programa Nacional de Controle do Câncer Cérvico Uterino
RL	Radical Livre
RNS	Espécies Reativas de Nitrogênio
SOD	Superóxido Dismutase
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
UFPA	Universidade Federal do Pará
WHO	World Health Organization

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
<b>2.1 O câncer</b> .....	15
<b>2.2 Câncer de colo do útero</b> .....	16
<b>2.2.1 Fatores de Risco</b> .....	16
<b>2.2.2 Lesões Precursoras do Câncer Cérvico Uterino</b> .....	17
<b>2.2.3 HPV e o Câncer do Colo do Útero</b> .....	20
<b>2.3 Estresse Oxidativo</b> .....	23
<b>2.3.1 Espécies reativas</b> .....	23
<b>2.3.1.1 Peroxidação Lipídica e outros mecanismos de lesão</b> .....	24
<b>2.3.2 Antioxidantes</b> .....	26
<b>2.3.2.1 Antioxidantes na dieta alimentar</b> .....	27
<b>2.3.2.2 Antioxidantes no combate ao câncer de colo uterino</b> .....	29
<b>2.4 Estresse oxidativo e o câncer</b> .....	30
<b>3 OBJETIVO</b> .....	34
<b>3.1 Objetivo geral</b> .....	34
<b>3.2 Objetivos específicos</b> .....	34
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	35
<b>4.1 Tipo de estudo</b> .....	35
<b>4.2 Local de estudo</b> .....	35
<b>4.2.1 Município de Itaituba – Região do Tapajós</b> .....	36
<b>4.2.2 Município de Limoeiro do Ajurú - Região do Tocantins</b> .....	36
<b>4.2.3 Município de Bragança</b> .....	37
<b>4.3 População de estudo</b> .....	37
<b>4.4 Hipótese</b> .....	38
<b>4.5 Coleta e análise de material cérvico-vaginal</b> .....	38
<b>4.5.1 Teste Papanicolaou</b> .....	38
<b>4.5.2 PCR para detecção de HPV em células do colo uterino</b> .....	40
<b>4.6 Coleta de amostras de sangue</b> .....	40
<b>4.6.1 Avaliação da peroxidação lipídica – TBARS</b> .....	41
<b>4.6.2 Determinação dos níveis de GSH e GSSG</b> .....	41
<b>4.7 Coleta de dados sociodemográficos</b> .....	42
<b>5 PROCESSO DE ANÁLISE E AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS</b> .....	43

<b>6 ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>44</b>
<b>7 RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
<b>8 DISCUSSÃO .....</b>	<b>60</b>
<b>9 CONCLUSÃO.....</b>	<b>71</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>84</b>
<b>APÊNDICE B .....</b>	<b>88</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino no Brasil apresenta taxas intermediárias de incidência estimada e de mortalidade quando comparadas a outros países em desenvolvimento, todavia expressa altas taxas quando relacionadas com países desenvolvidos com programas de detecção precoce bem estruturado (BRASIL, 2013).

“Países europeus, Estados Unidos, Canadá, Japão e Austrália apresentam as menores taxas, enquanto países da América Latina e, sobretudo, de regiões mais pobres da África, apresentam valores bastante elevados” (BRASIL, 2013, p.43).

Segundo as últimas estimativas para o ano de 2016, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma, o câncer cérvico uterino é o terceiro câncer mais incidente na população feminina brasileira, atrás do câncer de mama e do cólon e reto, e o quarto de maior mortalidade, sendo esperados 16.340 casos novos. No cenário epidemiológico da região amazônica, o câncer de colo uterino apresenta-se como o câncer mais incidente na Região Norte, com expectativa de 1.970 casos novos (BRASIL, 2015). Em 2014, no estado do Pará era o segundo mais incidente na população feminina, atrás do câncer de mama, com estimativa de ocorrerem 830 casos novos (BRASIL, 2014).

Ressalta-se que o câncer de colo uterino está fortemente ligado a condições de pobreza, ausência ou fragilidade das estratégias de educação comunitária e à dificuldade de acesso a serviços de saúde para prevenção, detecção precoce e tratamento das lesões precursoras (BRASIL, 2006b). Realidade vivida por muitas populações ribeirinhas da Amazônia (DUARTE *et al.*, 2010; COSTA *et al.*, 2011).

Na década de 1990, em consequência da relevância epidemiológica do câncer de colo uterino no Brasil, o Ministério da Saúde (MS) instituiu o Programa Nacional de Controle do Câncer Cérvico-Uterino (PNCCU). Este programa tem como foco identificar precocemente o câncer de colo uterino em mulheres assintomáticas, estratégia conhecida como rastreamento ou *screening* (BRASIL, 2010). Para isso é necessário submeter as mulheres ao exame colpocitopatológico, a fim de detectar com antecedência as lesões precursoras deste câncer, e logo, preveni-lo.

Pouco se sabe acerca dos mecanismos que influenciam na gênese das lesões precursoras do câncer cérvico uterino. Compreende-se que a presença de certos tipos de Papilomavírus Humano (HPV), como os de alto risco oncogênico são potentes carcinógenos humano. No entanto, o crescimento neoplásico no colo uterino é resultado não só da presença do HPV como da presença de outros fatores, dentre estes tem sido apontado o estresse oxidativo (MARCO, 2013).

Segundo Ribas Filho e Suen (2013) as espécies reativas, também denominadas radicais livres (RLs), estão envolvidas em diversos processos fisiológicos, como mecanismos de defesa celular e ações moduladoras em vasos. No entanto, também estão relacionadas em processos não fisiológicos, podendo influenciar tanto para o início como para a progressão de doenças, tal como a carcinogênese.

O estresse oxidativo é uma ameaça constante para os organismos aeróbicos, sendo gerados durante a fosforilação oxidativa mitocondrial, bem como durante a inflamação, infecção, exposição à UV (ultravioleta), radiação ionizante e agentes de agressão química e mecânica. Os tecidos epiteliais são alvos eletivos da infecção pelo HPV e são também fortemente expostos a todas as fontes de estresse oxidativo (MARCO, 2013).

De acordo com Ribas Filho e Suen (2013) os radicais livres podem gerar danos irreversíveis a biomoléculas importantes como os lipídios de membrana, as proteínas e o DNA (ácido desoxirribonucleico) com consequente morte celular. Essa disfunção pode colaborar para o desenvolvimento das lesões precursoras do câncer cérvico uterino, além da persistência do HPV.

Para Sampaio e Almeida (2009, p.290) “a relação entre as lesões precursoras, câncer de colo de útero e os radicais livres ocorre por ser o principal fator etiológico dessa doença a infecção pelo HPV”.

Acredita-se que ocorra dois tipos de mecanismos de cooperação entre o estresse oxidativo e o HPV: a atividade genotóxica do estresse oxidativo e a instabilidade genômica induzidas pelo HPV influenciam de forma diferente para a geração de danos moleculares necessários para o aparecimento de células neoplásicas; e o estresse oxidativo interage com uma ou mais fases de iniciação e/ou progressão neoplásica induzida pela infecção por HPV (MARCO, 2013).

Ademais, as células cancerígenas estão frequentemente expostas a várias condições de estresse, como hipóxia (baixos níveis de oxigênio), inflamação, perda de adesão célula-célula e célula-matriz extracelular, estresse metabólico, decorrente da desregulação da produção de energia, e diversos fatores ambientais (DHILLON *et al.*, 2007; SILVA; JASIULIONIS, 2014).

Assim, as células cancerígenas são indiscutivelmente as principais responsáveis pela produção e liberação de oxidantes na circulação. Comumente, ocorre a diminuição das defesas antioxidantes na intenção de recuperar o balanço oxidativo celular e compensar o excesso de oxidantes lançados na circulação (KLAUNING; KAMENDULIS, 2004; MALDONADO, 2008).

Neste sentido, Maldonado (2008) estudando os parâmetros oxidativos em pacientes com neoplasia intraepitelial uterina de alto grau de origem escamosa constatou que os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), proteína carbonil, catalase (CAT) e glutatona reduzida (GSH) encontraram-se elevados no grupo de pacientes com neoplasia, as quais não haviam feito tratamento, em relação aos pacientes tratados e em relação ao grupo controle. Outrossim, Beevi, Rasheed e Geetha (2007) avaliando as espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), simultaneamente, em conjunto com o estado antioxidante em mulheres com carcinoma de colo uterino encontraram o nível de malondialdeído (MDA) maior em pacientes com câncer de colo uterino, em comparação com grupo controle. Além disso, as enzimas antioxidantes, superóxido dismutase (SOD), CAT e glutatona peroxidase (GSH-Px) mostraram-se diminuídas, enquanto que a glutatona S-Transferase (GST) apresentou-se elevada.

Por outro lado, pesquisas mostram que enquanto os níveis normais de antioxidantes no meio intracelular protegem o DNA da célula de lesões provocadas pelas EROs e prejudica a carcinogênese, a presença de quantidades normais de antioxidantes no câncer já instalado aumenta a proliferação celular maligna, diminui a apoptose e ajuda a neoangiogênese tumoral (FELIPPE JÚNIOR, 2004).

Salienta-se também, que ainda há divergências quanto às causas para o aumento dos níveis de moléculas oxidantes e redução das defesas antioxidantes na presença de células tumorais.

Portanto, tornam-se relevantes estudos em que se verifique a associação do estresse oxidativo com a infecção pelo HPV e as lesões precursoras do câncer de colo uterino em populações de comunidades ribeirinhas da Amazônia, como nas comunidades dos municípios de Itaituba, Limoeiro do Ajuru e Braganca, localizadas no estado do Pará, pois além de serem locais onde se tem poucos estudos epidemiológicos, poderá esclarecer questões ainda obscuras quanto à carcinogênese e permitir medidas de maior impacto no combate ao câncer de colo de útero.

Salienta-se que os povos ribeirinhos são populações que em geral dependem da pesca artesanal tanto para o consumo familiar, tendo no pescado a principal fonte de proteínas, como para a comercialização a fim de obtenção de renda. Além disso, apresentam grande dispersão e distribuição geográfica. Dessa forma, exibem relevantes dificuldades socioeconômicas relacionadas à educação, moradia, alimentação e saúde. Acredita-se que essa realidade pode estar influenciando nos altos índices de câncer de colo uterino na região norte do Brasil, haja vista que as comunidades ribeirinhas da Amazônia representam uma

parcela importante da região. Ademais muitas mulheres dessas comunidades não têm oportunidade de realizar o exame Papanicolaou, o principal método de rastreio para o câncer cérvico uterino. Em geral, essa falta possivelmente está ligada à falta de infraestrutura dessas localidades, localização geográfica, deficiência de educação em saúde, além de outros fatores.

Compreende-se que ainda há a necessidade de mais estudos quanto aos fatores que influenciam o desenvolvimento do câncer cérvico uterino, pois ainda há muitos questionamentos quanto aos elementos que desencadeiam as lesões precursoras do câncer de colo uterino e sua relação com o HPV.

Ribas Filho e Suen (2013), Sampaio e Almeida (2009) e Marco (2013) sugerem que o desenvolvimento das lesões precursoras pode ser influenciado pela presença de radicais livres no organismo humano, além da atividade do HPV. Diante disso, o monitoramento do estresse oxidativo é relevante e pode se dar através de diversos marcadores bioquímicos oxidativos e de antioxidantes, entre estes a quantificação do MDA (malondialdeído), um dos produtos secundários da peroxidação lipídica, cuja quantificação pode ser realizada em amostras de plasma, a glutatona oxidada (GSSG) em amostras de sangue, oxidante originado da redução do peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), além da determinação da GSH total em eritrócitos, tendo em vista, que várias são as evidências que esses parâmetros ficam alterados na presença de uma doença maligna.

Adicionalmente, o presente estudo poderá trazer resultados aplicados às medidas terapêuticas com o uso de antioxidantes naturais para a prevenção e o tratamento do câncer de colo de útero, auxiliar no rastreamento e no prognóstico das lesões precursoras do câncer de colo uterino, prover centros de pesquisas científicas com informações novas e atualizadas, gerando novas hipóteses, e ao final, corroborar para um maior controle sobre o câncer de colo uterino.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 O câncer

Atualmente, o câncer é uma das doenças mais temidas pela humanidade. Em geral, esse temor é decorrente da ausência de tratamento efetivo para a maioria das neoplasias malignas. Felizmente, houve considerável progresso no desenvolvimento de alternativas de terapias nos últimos anos (ROBINS; LIU, 2006).

A denominação “câncer” se refere a um conjunto de mais de 100 diferentes tipos de doenças, os quais apresentam crescimento desordenado de células anormais com potencial invasivo. Adicionalmente, multifatores cuja ação pode ser conjunta ou em sequência, influenciam o início ou a indução da carcinogênese. (BRASIL, 2014).

As células cancerígenas apresentam crescimento diferente das células normais. As células cancerígenas se dividem de forma rápida, agressiva e incontrolável, ocasionando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Ao passo que, um tumor benigno significa uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida (BRASIL, 2011a).

A denominação dos diferentes tipos de neoplasia maligna corresponde ao tipo de células que originou o câncer. Nos tumores malignos, utiliza-se da origem embrionária dos tecidos para a nomenclatura dos cânceres. Neoplasias malignas originadas do epitélio de revestimento externo e interno são chamados de carcinomas, quando a origem é do epitélio glandular são denominadas adenocarcinoma; e quando originados de tecido conjuntivo (mesenquimais) têm o acréscimo de sarcoma ao final do termo que corresponde ao tecido. (BRASIL, 2011a).

De acordo com Brasil (2014, p.25):

O desenvolvimento da maioria dos cânceres requer múltiplas etapas que ocorrem ao longo de muitos anos. Assim, alguns tipos de câncer podem ser evitados pela eliminação da exposição aos fatores determinantes. Se o potencial de malignidade for detectado antes das células tornarem-se malignas, ou numa fase inicial da doença, tem-se uma condição mais favorável para seu tratamento e, conseqüentemente, para sua cura

## 2.2 Câncer de colo do útero

O câncer de colo do útero tem causado preocupação ao sistema de saúde público, especialmente em países em desenvolvimento devido as altas taxas de morbimortalidade, apesar da perspectiva de cura com a detecção precoce desta doença. Em geral, tem início nas mulheres a partir dos 30 anos, tendo um pico naquelas entre 50 e 60 anos. (BRASIL, 2014).

De acordo com BRASIL (2013, p.42) “o câncer cérvico uterino tem início na replicação desordenada do epitélio de revestimento do órgão, atingindo o tecido subjacente (estroma) e podendo invadir estruturas e órgãos contíguos ou à distância”. A evolução do câncer pode ocorrer em um período que varia de 10 a 20 anos (BRASIL, 2006a).

O carcinoma das células escamosas é tipo histológico mais comum de câncer de colo uterino, representando em torno de 85% a 90% dos casos (BRASIL, 2014). E dentre os sintomas se destacam “o sangramento vaginal (espontâneo, após o coito ou esforço), leucorréia (corrimento vaginal) e dor pélvica, os quais podem estar associados com queixas urinárias ou intestinais nos casos mais avançados” (BRASIL, 2013, p.45).

No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o câncer mais incidente nas mulheres na região Norte, seguida pelas regiões Centro-Oeste e Nordeste, onde é o segundo mais frequente, sendo esperados 1.560 casos novos na região Centro-Oeste e 5.630 na região nordeste. Na região Sudeste é o terceiro câncer mais incidente nas mulheres e o quarto na região Sul, sendo esperados 4.940 e 2.240 casos novos, respectivamente (BRASIL, 2015).

Para o êxito do controle do câncer do colo do útero é de grande relevância a melhoria do acesso aos serviços de saúde e à informação, o que implica na reformulação de estratégias para o aumento da cobertura e mudanças dos processos de trabalho, além do trabalho conjunto entre setores do setor público e sociedade civil organizada. Adicionado a isso, torna-se necessário também que as mulheres tenham acesso a informações claras e culturalmente apropriadas para cada região em todos os níveis do atendimento (BRASIL, 2013).

### 2.2.1 Fatores de Risco

De acordo com Pinto, Tulio e Cruz (2002) os fatores de risco associados ao câncer de colo de útero podem ser classificados em dois grupos: os documentados experimentalmente e os clínicos ou epidemiológicos. Dentre os classificados no primeiro grupo, podem-se citar os fatores imunológicos (resposta imune local e humoral), a associação com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), os fatores genéticos (como o polimorfismo da proteína

p53), o tabagismo e o uso de contraceptivos orais. No que se refere aos fatores de risco clínicos ou epidemiológicos, destaca-se o início precoce da atividade sexual, a multiplicidade de parceiros, a baixa escolaridade e renda, a multiparidade e história de DST. Além desses fatores, há a infecção por HPV, as infecções genitais de repetição e a higiene íntima inadequada (BRASIL, 2006a; SAMPAIO; ALMEIDA, 2009).

Ademais, estudos sugerem que a alimentação pobre em alguns micronutrientes, principalmente vitamina C, betacaroteno e folato são fatores de risco para carcinogênese do colo uterino (SAMPALIO; ALMEIDA, 2009).

Alguns fatores de risco diretamente relacionados à resposta imunológica têm sido associados à maior chance de desenvolvimento de NIC. Mulheres imunossuprimidas por transplante de órgãos sólidos, em tratamentos de câncer e usuárias crônicas de corticosteróides constituem os principais exemplos deste grupo. A prevalência da infecção pelo HPV e a persistência viral, assim como a infecção múltipla (por mais de um tipo de HPV) são mais frequentes nesse grupo de mulheres (BRASIL, 2013).

### 2.2.2 Lesões Precursoras do Câncer Cérvico Uterino (LPCCU)

As Lesões Precursoras do Câncer Cérvico Uterino (LPCCUs) são consideradas lesões pré-malignas, as quais exibem diversas alterações no epitélio original, capazes de evoluir para o câncer de colo uterino se não tratadas (MEDEIROS *et al.*, 2005).

Ao longo dos anos, as lesões precursoras sofreram várias modificações em sua classificação e nomenclatura. Em 1943, George Papanicolaou estabeleceu a classificação citológica caracterizada em cinco classes numeradas de I a V, cuja Classe I indicava - ausência de células atípicas ou anormais; Classe II - citologia atípica, mas sem evidência de malignidade; Classe III - citologia sugestiva, mas não conclusiva, de malignidade; Classe IV - citologia fortemente sugestiva de malignidade; e Classe V - citologia conclusiva de malignidade. Todavia, essa classificação se preocupava pouco com os aspectos histológicos das lesões, assim, novas nomenclaturas surgiram mais atentas a este significado (RICHART, 1968; BRASIL, 2006b).

Dessa forma, considerando alterações histológicas correspondentes, o termo “Displasia” foi introduzido por Papanicolaou na classificação em 1949, e Reagan e Hicks em 1953, referindo-se à presença de células atípicas que comprometiam parte ou toda a espessura do epitélio, dividiram-na em leve, moderada, acentuada e carcinoma *in situ* (AIDÉ *et al.*, 2009; BRASIL, 2006b; REAGAN; HICKS, 1953).

Posteriormente, em 1967, Richart estabeleceu o termo Neoplasia Intraepitelial Cervical para as lesões precursoras do carcinoma invasor do colo uterino. Ele dividiu em três classes, histologicamente, NIC I – Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grau I, NIC II-Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grau II e NIC III- Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grau III (RICHART, 1968).

Segundo Aidé *et al.* (2009) as NICs apresentam as seguintes características:

- NIC I: atipias celulares localizadas no terço inferior do epitélio escamoso, onde podem ser encontradas mitoses, porém típicas.
- NIC II: atipias em dois terços inferiores do epitélio escamoso. Haverá presença de mitose atípica.
- NIC III: células atípicas comprometem mais de dois terços ou toda a espessura do epitélio, numerosas figuras de mitoses atípicas, alterações nucleares importantes com contornos nucleares atípicos, hipercromasia e alta relação núcleo/citoplasma.

Em 1988, foi criado nos Estados Unidos da América um novo sistema de classificação citológica cervical com terminologia uniforme, o sistema de Bethesda (AIDÉ *et al.*, 2009).

Essa classificação incorporou vários conceitos e conhecimentos adquiridos, com diagnóstico citológico diferenciado para as células escamosas e glandulares, além da inclusão do diagnóstico citomorfológico sugestivo da infecção por HPV, devido às fortes evidências do envolvimento desse vírus na carcinogênese dessas lesões (BRASIL, 2006b, p.14).

Assim, a NIC I foi classificada em lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau associadas à infecção pelo HPV e as NIC II e III categorizadas em lesões intraepiteliais de alto grau (RICHART, 1990). O sistema de Bethesda foi revisto em 1991 e 2001, contudo sem mudanças estruturais (BRASIL, 2006b; AIDÉ *et al.*, 2009).

Diante disso, no Brasil, em 2006, o Ministério da Saúde (MS) através da atualização da Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas, adotou a terminologia lesão intraepitelial cervical em substituição ao termo neoplasia intraepitelial cervical, e também estabeleceu dois níveis (baixo e alto graus), separando as lesões com potencial morfológico de progressão para neoplasia daquelas mais relacionadas com o efeito citopático viral, com potencial regressivo ou de persistência. Além disso, foi adicionada a possibilidade de micro-invasão (BRASIL, 2006b).

A nomenclatura das atipias nas células escamosas ficou classificado em: lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG) - compreendendo efeito citopático pelo HPV e NIC grau I; lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG) - compreendendo NIC graus II e III; lesão intra-

epitelial de alto grau, não podendo excluir micro-invasão e carcinoma epidermóide invasor (BRASIL, 2012b).

A tabela 1 mostra as nomenclaturas citopatológicas e histopatológica utilizadas ao longo dos anos.

Tabela 1 - Nomenclaturas citopatológicas e histopatológicas utilizadas desde o início da realização do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais escamosas e suas equivalências

Papanicolaou (1941)	OMS (Organização Mundial da Saúde) (1952)	Richart (1957)	Brasil (2006)
Classe I	-	-	Normal
Classe II	-	-	Alterações benignas
-	-	-	Atipias de significado indeterminado
Classe III	Displasia leve	NIC I	LIEBG
	Displasia moderada	NIC II	LIEAG
	Displasia acentuada	NIC III	LIEAG
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	LIEAG Adenocarcinoma <i>in situ</i>
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

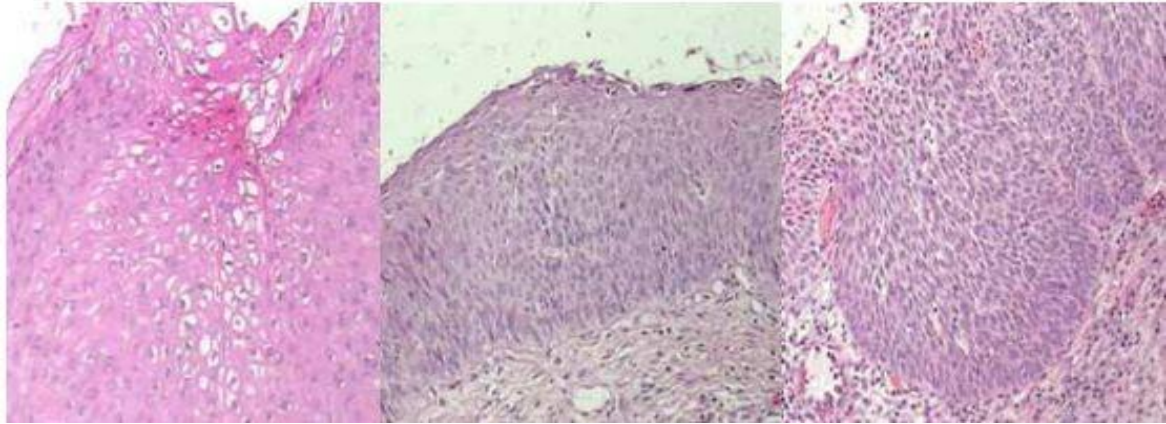
Fonte: (BRASIL, 2013, adaptado).

Destaca-se que estudos sobre a história natural do câncer de colo uterino mostram que as LIEBGs refletem a manifestação citológica do HPV e não representam verdadeiras lesões precursoras, geralmente regredindo espontaneamente, ao passo que, as LIEAG são verdadeiras lesões precursoras, que necessitam de tratamento (IARC, 2007).

De acordo com Richart (1968) e Silva (2004) a classificação das lesões precursoras em NIC I, NIC II e NIC III é apoiada nos graus dos distúrbios morfológicos celulares, relacionados, especialmente, com a proliferação, a atipia celular, as mitoses e a polaridade.

Os critérios morfológicos de graduação das lesões também são alicerçados na verticalidade do epitélio. O carcinoma *in situ* engloba toda a espessura do epitélio, sem qualquer evidência de diferenciação celular, estando a membrana basal íntegra, e no carcinoma invasor a lesão progride além da membrana basal (RICHART, 1968; SILVA, 2004; FONSECA; TOMASICH; JUNG, 2012) (Figua 1).

**Figura 1.** Representação histológica de NIC/carcinoma invasor do colo uterino (da esquerda para a direita: NIC 1, NIC 3, carcinoma invasor)



Fonte: Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Erasto Gaertner.

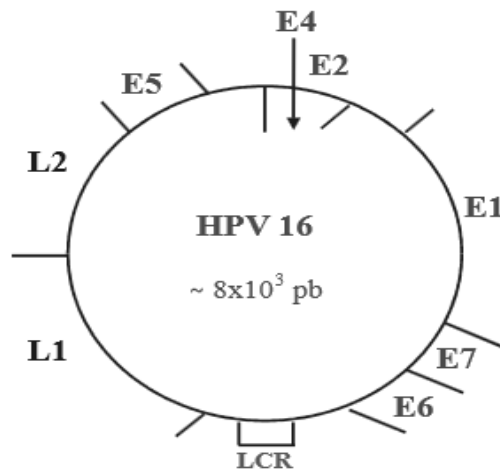
### 2.2.3 HPV e o Câncer do Colo do Útero

Os papilomavírus são membros da família Papovaviridae e infectam a pele e mucosas de alguns animais, como pássaros e mamíferos, incluindo o ser humano (VILLIERS *et al.*, 2004).

A infecção pelo HPV nas mulheres tem sido apontado como um relevante fator de risco para a carcinogênese do colo uterino. O estudo de Walboomers *et al.* (1999) realizado em 22 países localizados nos cinco continentes, mostrou a prevalência de HPV nos carcinomas cervicais uterinos de 99,7%.

O HPV é relativamente pequeno, com 55 nanômetros (nm) de diâmetro e não é envelopado. Apresenta uma cadeia de DNA fita dupla com cerca de 8.000 bases pareadas, distribuindo-se em três regiões: uma distal (L), na qual se encontram dois genes – L1 e L2 – os quais codificam as cápsulas das proteínas virais; uma proximal (E), a qual é formada pelos genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7, dentre esses, E1 tem relação com a replicação viral, E2 com a transcrição e replicação, E4 com a maturação viral e alteração da matriz intracelular. E5, E6 e E7 estão envolvidos na transformação celular; e, por último, entre as regiões E e L, encontra-se uma longa região de controle (LCR) vinculada a vários locais que contêm fatores de transcrição nucleares e virais (IARC, 1995; BURD, 2003; NAKAGAWA, SCHIRMER, BARBIERI, 2010).

**Figura 2.** Representação esquemática do vírus HPV16



Fonte: SOUTO *et al.*, 2005

A infecção a partir do HPV tem início através da infecção pelo vírus no colo uterino por meio de microlesões nas células da camada basal dos epitélios. A expressão dos genes virais, E6 e E7 induzem o desenvolvimento neoplásico. Essa indução ocorre devido esses genes interferirem nas proteínas pRb e p53 da célula hospedeira. A p53 está envolvida no controle do ciclo celular, principalmente pela manutenção da integridade do genoma, induzindo a apoptose (morte celular) quando ocorre alguma alteração nuclear, enquanto que, a pRb está relacionada ao ciclo celular diretamente na transição das fases G1 para S. A ação dos genes E6 e E7 sobre a p53 e pRb leva à inibição da apoptose e à proliferação celular não programada, o que pode impulsionar as células infectadas evoluírem para a malignidade (SAMAPAI, ALMEIDA, 2009; FERRAZ, SANTOS, DISCACCIATI, 2012).

A infecção pelo HPV, na maioria dos casos, é assintomática ou com lesões subclínicas (inaparentes). As lesões aparentes ou clínicas, quando houver, são conhecidas como condiloma acuminado, verruga genital ou crista de galo. As lesões subclínicas somente são visíveis sob técnicas de magnificação (lentes) e com a aplicação de reagentes como o ácido acético. Na forma assintomática pode ser detectado por meio de técnicas moleculares (BRASIL, 2006a).

Atualmente, os métodos mais usados em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos, para a detecção do DNA do HPV são a captura de híbridos de segunda geração (Hybrid Capture ou HC2) e uma variedade de protocolos baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) (ROSENBLATT *et al.*, 2005).

Existem aproximadamente 100 tipos de HPV identificados, que podem ser classificados em HPV de baixo e alto risco oncogênico. Desses, 40 podem atingir a mucosa genital (MUÑOZ *et al*, 2006; IARC, 2007). Os HPVs de alto risco oncogênico mais comuns são: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59 e 68, e são considerados de alto risco porque geralmente são encontrados em associação com as LIEAGs e carcinomas do colo uterino, da vulva, do ânus e do pênis). Já os tipos 6, 11, 42, 43 e 44 são classificados como HPV de baixo risco oncogênico para o desenvolvimento de câncer, uma vez que, na maioria dos casos, estes vírus provocam apenas lesões do tipo verrugas genitais ou LIEBGs (BRASIL, 2006a).

Entre os sorotipos de alto risco, os 16 e 18 são os tipos mais comuns detectados nos cânceres cervicais e, entre os de baixo risco, os 6 e 11 são os que mais se relacionam com os condilomas genitais (BRASIL, 2006a; NAKAWA *et al*, 2010).

Destaca-se que a infecção pelo HPV na maioria dos casos é transitória e regride espontaneamente, entre seis meses a dois anos após a exposição (IARC, 2007).

De acordo com Rosenblatt *et al.*(2005), estima-se que cerca de 75% da população sexualmente ativa entre em contato com um ou mais tipos de HPV durante sua vida. Todavia, o sistema imunológico elimina a maioria dessas infecções, não causando sintomas no hospedeiro, podendo eliminar o vírus em mais de 90% de indivíduos infectados em um período de 24 meses. As infecções por HPV podem regredir espontaneamente independente do risco oncogênico, sugerindo que o sistema imune responde aos dois grupos de vírus.

Dentre os cofatores ligados ao HPV destaca-se genótipo viral, a coinfeção com outros tipos e a integração do vírus como genoma do hospedeiro (Aidé *et al*, 2009).

Além dos aspectos da infecção pelo HPV e do comportamento sexual das mulheres, estudos epidemiológicos sugerem que a idade tanto das mulheres como de seus parceiros, genética, uso de contraceptivos de barreira, co-infecções, comportamento sexual masculino parecem influenciar na prevalência da infecção pelo HPV (IARC, 2007).

Atualmente, existem duas vacinas disponíveis no mercado, a vacina Quadrivalente (Gardasil) fabricada pelo laboratório Merck Sharp & Dhome que protege contra quatro tipos de Papilomavírus Humano (6, 11, 16 e 18), e a vacina bivalente (Cervarix), fabricada pelo laboratório GSK que protege contra os tipos 16 e 18 (PRATI, 2014). Em 2014, o Ministério da Saúde disponibilizou gratuitamente a vacina quadrivalente contra o HPV. Foi ofertada para garotas de 11 a 13 anos, sendo ampliado para as de 9 a 11 anos em 2015.



## 2.3 Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo é um evento resultante do desequilíbrio entre o sistema de defesa antioxidante e a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) ou de nitrogênio (RNS), o qual está envolvido em inúmeros eventos e patologias, tais como: o envelhecimento, doenças neurodegenerativas (doença de Alzheimer, mal de Parkinson, síndrome demencial, degeneração macular, catarata, aterosclerose), câncer, infecção, obesidade, diabetes melito, síndrome metabólica, artrite reumatoide, doenças autoimunes, síndrome de isquemia/reperfusão (artérias coronarianas/esqueléticas, renais, intestinais), hemocromatose transfusional, lesão por toxicidade de bióticos, disfunção renal pós-transplante, síndrome de Down e propagação de Aids em pacientes soropositivos (HALLIWELL;GUTTERIDGE, 2007; RIBAS FILHO; SUEN, 2013).

### 2.3.1 Espécies reativas

As espécies reativas ou radicais livres (RL) são espécies de existência independente, altamente reativas, instáveis e incluem, entre outros, peroxinitrito ( $\text{ONOO}^\cdot$ ), hidroxil ( $\text{HO}^\cdot$ ), superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), *singlet* oxigênio ( $^1\text{O}_2$ ), óxido nítrico ( $\text{NO}^\cdot$ ), ácido hipocloroso ( $\text{HOCl}$ ), radical hidroperoxil ( $\text{HO}^\cdot$ ), radical alcoxil ( $\text{LO}^\cdot$ ), radical lipoperoxil ( $\text{LOO}^\cdot$ ) e hidroperoxido [ $\text{L(R)OOH}$ ] (RIBAS FILHO; SUEN, 2013).

O termo radical livre corresponde a átomo (ou molécula) portador de elétrons não pareados (número ímpar de elétrons) em seu orbital mais externo, fato que determina sua alta reatividade. Essa terminologia não é adequada, haja vista, que nem sempre o agente oxidante é, por definição, um radical livre. Por exemplo, o  $\text{H}_2\text{O}_2$ , peroxinitrito, ácido hipocloroso, *singlet* hidroperoxido não possuem o elétron solitário no orbital mais externo, mas são espécies altamente oxidantes (RIBAS FILHO; SUEN, 2013, p.486).

A molécula de oxigênio, sem dúvida se qualifica como radical, haja vista que, ela tem dois elétrons não pareados, cada um deles localizado em diferentes orbitais. Esses dois elétrons têm a mesma rotação espinorial, rotação paralela, sendo este o estado mais estável do Oxigênio (VANNUCCHI *et al.*, 1998)

Os RLs acontecem naturalmente no organismo de todos os sistemas biológicos, em consequência da exposição ao oxigênio molecular. Eles são produzidos por modificações químicas de proteínas, lipídios, carboidratos e nucleotídeos, o que resulta em um conjunto de consequências biológicas, incluindo lesão tecidual, mutação, carcinogênese,

comprometimento do sistema imunológico, doenças e morte celular (SIES, 1993; SAMPAIO; ALMEIDA, 2009).

Os agentes geradores de espécies reativas são: mitocôndria (redução incompleta do  $O_2$ ), macrófagos e neutrófilos, endotélio, epitélio, sistemas enzimáticos (mielo-peroxidase, xantina oxidase, NADPH-oxidase, NADPH-citocromo P450 redutase, ciclo-oxigenase, óxido nítrico sintetase), reações com metal (ferro e cobre) via reação de Fenton e de Haber-Weiss e reação não enzimática entre os radicais superóxido e óxido nítrico, resultando na geração de peroxinitrito (FERREIRA, MATSUBARA, 1997; HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, 2007; RIBAS FILHO; SUEN, 2013).

As EROs são capazes de agir com todos os componentes celulares, todavia a membrana é um dos que mais sofre com a ação do estresse oxidativo em função da peroxidação lipídica, que ocasiona alterações na sua estrutura e permeabilidade (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

Os métodos espectrofotométricos e cromatométricos são os mais usados na aferição indireta das EROs e, logo, das lesões oxidativa. Eles medem a atividade enzimática (SOD, CAT, GSH-Px e Glutathione redutase -GSH-Rd) e/ou a concentração de tripeptídeos (GSH, Glutathione oxidada - GSSG) e aldeídos (MDA). Estas medidas podem ser realizadas em tecidos, sangue e outros fluidos (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

### *2.3.1.1 Peroxidação Lipídica e outros mecanismos de lesão*

O estresse oxidativo pode resultar na oxidação de lipídios (lipoperoxidação ou peroxidação lipídica), proteínas (carbonilação e/ou nitração), carboidratos (carbonilação) e DNA (oxidação de bases nitrogenadas) (RIBAS FILHO; SUEN, 2013).

Os radicais livres podem causar peroxidação dos lipídios das membranas e organelas celulares na presença de oxigênio. Essa lesão oxidativa é desencadeada quando as ligações duplas em ácidos graxos insaturados dos lipídios das membranas são atacadas por radicais livres derivados do oxigênio, particularmente pelo radical  $OH^\bullet$  (DEBY, PINCEMAIL, 1986; FREEMAN, CRAPO, 1982).

A peroxidação lipídica começa quando as espécies reativas abstraem um átomo de hidrogênio do grupo metileno das cadeias de ácidos graxos poli-insaturados (LH) das membranas ou de partículas de lipoproteínas formando o radical lipídico ( $L^\bullet$ ). Este sofre um rearranjo molecular, formando um dieno conjugado que reage com oxigênio produzindo radical peroxil ( $LOO^\bullet$ ), o qual na presença de outro lipídeo (LH) ou outro doador de elétron,

forma hidroperóxido lipídico (LOOH) e um outro radical lipídico ( $L^{\cdot}$ ). (SJODIN, WEATING, APPLE, 1990; BLOKHINA, VIROLAINEN, FAGERSTEDT, 2003; STOKER, KEANEY JÚNIOR, 2004; FONSECA, 2007).

A lipoperoxidação equivale a uma reação autolimitada composta por fases de iniciação, propagação e terminação. Todavia, o excesso de espécies reativas pode reiniciar o processo, resultando em descontrole e geração de produtos citotóxicos, como o malondialdeído (MDA,  $C_3H_4O_2$ ) (RIBAS FILHO; SUEN, 2013).

Os aldeídos insaturados, como o MDA, são capazes de se ligarem covalentemente a grupos nucleofílicos presentes em DNA, peptídeos e proteínas, induzindo modificações nas funções dessas moléculas, fato que tem sugerido a ação desses compostos em vários processos degenerativos (HALLIWELL, CHIRICO, 1993; FONSECA, 2007). Desse modo, o MDA tem sido utilizado como marcador de peroxidação lipídica nos tecidos (SJODIN, WESTING, APPLE, 1990; FONSECA, 2007).

A geração de radicais livres e a peroxidação lipídica são reações extremamente rápidas, e geralmente, são mensuradas pelos seus produtos, em especial as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), entre as quais o MDA é o principal. A formação de MDA, pela quebra de ácidos graxos poli-insaturados é um conveniente método para se determinar o grau de peroxidação lipídica, sendo desse modo uma ferramenta para o monitoramento das propriedades antioxidantes de qualquer substância (PATOCKOVA *et al.* 2003).

Wallin *et al.* (1993) descreveu um método realizado em microplacas para a mensuração dos metabólitos reativos ao ácido tiobarbitúrico. Uma curva padrão de malondialdeído foi feita e as concentrações utilizadas foram 0; 2,5; 5,0; 10,0; 50,0; 100,0  $\mu$ M.

Outro resultado do estresse oxidativo é a lesão oxidativa no DNA, que pode ocorrer nas bases nitrogenadas (púricas e pirimídicas) na presença de radical hidroxil, que, retirando um átomo de hidrogênio das ligações C-H (carboidrato-hidrogênio) gera falsas bases (denominadas *aductos* de bases de DNA) e pode ser sintetizada na presença ou ausência de  $O_2$ . As bases falsas geradas podem atuar como oxidantes ou redutoras (dependendo do local onde foi retirado o átomo de hidrogênio) e comprometem a replicação e transcrição, o que, conseqüentemente, leva ao prejuízo da transmissão de informação genética (COOKE *et al.* 2003; RIBAS FILHO; SUEN, 2013).

Há ainda a reação de nitração, que resulta da ação indesejada de peroxinitrito. Essa reação “leva ao prejuízo da função da proteína em questão. O peroxinitrito, produto da reação não enzimática entre óxido nítrico e superóxido, é também um potente oxidante de DNA, lipídio, mitocôndria e do ambiente intracelular” (RIBAS FILHO; SUEN, 2013, p.486).

A nitração tem sido apontada como um potencial indicador de estados agudos e crônicos de doenças, além de poder prever riscos de doença (VAZ, 2007), sendo relevante na obesidade, síndrome metabólica e doenças neurodegenerativas (RIBAS FILHO; SUEN, 2013).

Destaca-se ainda a reação de carbonilação. Ocorre como resultado da ação de compostos carbonila [produtos da lipoperoxidação avançada (MDA, glioxal, acroleína e 4-hidroxinonenal) e da glicação avançada (glioxal e metilglioxal)] sobre os sítios nucleofílicos de proteínas, peptídeos (cisteína, lisina e histidina), aminofosfolipídios e DNA. Essa agressão leva a carbonilação irreversível, a qual induz a disfunção de moléculas, células, tecidos e órgãos. A importância dessa reação se dá pelo prejuízo da função da insulina, glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) e da função endotelial (RIBAS FILHO; SUEN, 2013).

### 2.3.2 Antioxidantes

Os antioxidantes são compostos capazes de inibir a reação oxidativa, apresentando alto potencial terapêutico contra as doenças causadas pelos radicais livres. Segundo Ribas filho e Suen (2013) o sistema de defesa antioxidante é constituído por vários antioxidantes endógenos e exógenos (enzimáticos e não enzimáticos). Os endógenos incluem a glutathiona reduzida (GSH), GSH-Px, glutathiona-redutase (GSH-Rd), SOD, catalase, ácido úrico, albumina, bilirrubina e proteínas que minimizam a disponibilidade de íons ferro e cobre (hemoglobina, transferrina, ferritina, matalotioneína, haptoglobina) e, os exógenos clássicos, vitamina E (em especial alfatocoferol), carotenoides (betacaroteno, alfacaroteno, licopeno, luteína, zeaxantina, astaxantina, cataxantina), vitamina C, flavonoides, dialilildissulfito (alho), resveratol (amendoim, uva, morango, cereja, amora, framboesa), quercitina (cebola, vinho, chás), derivados tuméricos (açafraão), quelantes de metal (desferoxamina), manitol, entre outros.

Além desses, há ainda compostos endógenos que podem ser administrados como suplementos, como a taurina, melatonina e carnosina. A dieta é uma relevante fonte de antioxidantes, mesmo para os endógenos, pois a função destes depende da ingestão por via direta de componentes importantes para um adequado funcionamento (RIBAS FILHO; SUEN, 2013).

Salienta-se que as EROs podem desencadear doenças ou ser a consequência delas. Assim, antioxidantes naturais e sintéticos têm sido recomendados para aliviar sinais e sintomas destas doenças e, mesmo, para bloquear sua evolução. Contudo, é necessário mais estudos acerca do benefício dos antioxidantes exógenos (FERREIRA, MATUSBARA, 1997).

### 2.3.2.1 Antioxidantes na dieta alimentar

De acordo com Santos (2007) pessoas que consomem frutas e legumes ricos em substâncias antioxidantes tem menos chance de desenvolver certos tipos de câncer, catarata, doenças cardiovasculares, entre outros, devido ao papel antioxidante de inibição e/ ou diminuição dos efeitos desencadeados pelos radicais livres.

De acordo com Magalhães *et al.* (2009) quando o sistema de defesa não é capaz de impedir o estresse oxidativo, os fitoterápicos e dietoterápicos podem auxiliar nesse processo, e além do seu potencial antioxidante esses princípios bioativos são essenciais às funções vitais.

Os fitoquímicos mais divulgados que possuem propriedades antioxidantes são as vitaminas C, E e o beta-caroteno (o qual o corpo converte em vitamina A) (BARRET, 2004).

Há ainda minerais como selênio, um elemento essencial, que precisamos consumir em pequenas quantidades e é fundamental para a nossa sobrevivência. Ele forma o centro atrativo de várias enzimas antioxidantes como a GSH-Px. Semelhante ao selênio, os minerais manganês e zinco são microelementos que formam uma parte essencial de várias enzimas antioxidantes (Os antioxidantes, 2009).

Adicionalmente, pigmentos naturais, como as antocianinas e os carotenoides tem importantes funções e ações biológicas. Sabe-se que a alimentação rica em frutas e legumes leva à diminuição dos riscos de desenvolvimento de diversas doenças, onde os pigmentos são um grupo de compostos bioativos, com diversos benefícios. A acerola e o açaí são frutos tropicais que apresentam altos teores de antocianinas e carotenóides (ROSSO, 2006). Esses pigmentos não são apenas responsáveis pela coloração atrativa de frutas, legumes e vegetais, mas apresentam diversos benefícios ao organismo humano.

Segundo a *Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine* (Comitê de Nutrição e Alimentos do Instituto de Medicina) em Os antioxidantes (2009), a vitamina C, a vitamina E, o selênio e os carotenóides como o betacaroteno deveriam vir nos alimentos e não nos suplementos. Após analisar os dados acerca dos benefícios e os efeitos prejudiciais dos antioxidantes na saúde, a diretoria concluiu que não há evidências que indicam o uso de altas doses dessas substâncias para combater doenças crônicas. O conselho orientou que altas doses de antioxidantes podem conduzir a problemas de saúde, incluindo diarreia, sangramento e o risco de doenças tóxicas.

Os antioxidantes não enzimáticos podem ser encontrados em fontes naturais como ervas medicinais e alimentos, fazendo parte do cotidiano da população. Essas fontes podem ser utilizadas desde a sua forma natural até produtos manufaturados dependendo da

preparação culinária que for decidido. O funcionamento dos dietoterápicos e fitoterápicos depende de uma dieta equilibrada, pois a má alimentação pode resultar em um efeito indesejado, como o aumento de substâncias pró-oxidante (MAGALHÃES *et al.*,2009). As fontes de alguns antioxidantes não enzimáticos estão relacionadas na tabela 2.

Tabela 2. Antioxidantes e suas fontes naturais.

<b>Antioxidantes</b>	<b>Fontes</b>
<b>Vitamina A</b>	ovos; leite; vegetais verdes, amarelos e laranjas, melão
<b>Vitamina C ou Ácido Ascórbico</b>	pimenta; tomate; brócolis; morango; kiwi e frutas cítricas
<b>Vitamina E</b>	grãos integrais; gérmen de trigo; folhas verdes; nozes; sementes de girassol; óleo de canola; azeite de oliva
<b>Vitamina B1 ou Tiamina</b>	carne de porco; cereais integrais; nozes, lentilha e soja; gema de ovo
<b>Vitamina B2 ou Riboflavina</b>	vísceras; cerveja; espinafre; berinjela
<b>Vitamina B6 ou Piridoxina</b>	carnes de boi e porco; fígado; cereais integrais; batata; banana
<b>Vitamina B12 ou Cobalamina</b>	fígado e rim de boi; ostra e peixes; ovo; aveia
<b>Vitamina H ou Biotina</b>	fígado e rim de boi; gema de ovo; batata; banana; amendoim
<b>Carotenóides</b>	tomate; pimenta; goiaba; melancia; cenoura; mamão; vegetais e frutas alaranjadas; alcachofra; páprica; algas marinhas
<b>Fitoquímicos/Bioflavonóides</b>	romã; cebola e alho; alecrim; açafraão; chá de <i>Camelliasinensis</i> ; vinho tinto
<b>Selênio</b>	carnes e peixes; grãos; derivados do leite
<b>Glutationa</b>	couve, repolho e brócolis
<b>Ácido Fólico</b>	carnes; fígado; leguminosas; vegetais de folhas escuras; banana; melão
<b>Niacina</b>	fígado; rim; coração; ovo; cereais integrais
<b>Zinco</b>	carnes; fígado; peixe; ovo; leguminosas; nozes
<b>Ferro</b>	feijão; alface; arroz; cogumelo; couve; espinafre; tomate; cevada; beterraba; cenoura; ervilha; batata; alcachofra; aveia; abóbora; brócolis; pistache; amendoim; nozes; uva; coco; maçã; amora; morango; abacate; cereja; fígado; carne bovina; aves; carne suína; peixes
<b>Cobre</b>	acelga; ervilha; batata; repolho verde e roxo; arroz; cenoura; tomate; brócolis; beterraba; couve-de-bruxelas; abóbora; cogumelo; lentilha; alcachofra; feijão; avelã; aveia; trigo; nozes; castanha-do-brasil; caju;

ameixa; coco; manga; abacate; uva; amora; damasco; laranja; morango; banana maçã; kiwi; abacaxi; fígado
---

Fonte: ANGELIS, 2001.

De acordo com Magalhães *et al.* (2009) não é correto orientar as pessoas que têm uma alimentação pobre em nutrientes usar antioxidantes em cápsulas, pois pode provocar uma toxicidade devido ao excesso de nutrientes provindos de sua ingestão, desencadeando assim algumas doenças

### 2.3.2.2 Antioxidantes no combate ao câncer de colo uterino

Atualmente, muito se tem investigado o consumo de antioxidantes no combate ao câncer de colo de útero. Contudo, segundo Rosa *et al* (2009) há uma dificuldade de interpretar os estudos que envolvem os antioxidantes e o câncer, devido ao fato do processo da carcinogênese envolver múltiplos fatores, dessa forma fica difícil isolar um único elemento como fator causal.

É sabido que o câncer é influenciado pela dieta. Inúmeros estudos tem mostrado interações entre a dieta alimentar e a prevalência do câncer (ROHENKOHL; CARNIEL; COLPO, 2011).

Os antioxidantes possuem inúmeros benefícios contra o câncer, como a capacidade que possuem em potencializar os efeitos das drogas antineoplásicas, além de diminuir seus efeitos tóxicos. Esse fato auxiliar na diminuição da dose administrada desses medicamentos, sem prejudicar o efeito terapêutico, proporcionando a redução dos efeitos colaterais. Além disso, sugere a proteção das células sadias da ação da droga (SANTOS; CRUZ, 2001).

Ademais, carotenóides (betacaroteno encontrado na cenoura, folhas verde escuras, vegetais de cor amarela e laranja; o licopeno encontrado no tomate, melancia, mamão e goiaba), vitamina C (encontrada nas frutas cítricas principalmente) e a vitamina E (tocoferóis encontrados nos óleos vegetais) demonstraram ser agentes de proteção principalmente nos estágios iniciais da carcinogênese de colo uterino, agindo contra a persistência e a progressão das infecções pelo HPV (GIULIANO, 2000; BLOCK, JEROME, STEVEN, 2000; SAMPAIO, ALMEIDA, 2009).

Porém, foram poucos os estudos que controlaram fatores como tabagismo e uso de anticoncepcional oral durante a avaliação da relação do estado nutricional e o risco de câncer de colo de útero. Adicionalmente, muitas pesquisas foram feitas antes do uso do método de

cromatografia líquida de alta eficiência, que separa e quantifica os carotenóides e seus isômeros no soro (CASTLE; GIULIANO, 2003). Estudos encontraram associação inversa entre  $\beta$ -caroteno e risco de lesões intraepiteliais (PALAN *et al.*, 1996) e câncer invasivo (POTISCHMAN *et al.*, 1991). Esses dados sugerem que alguns carotenóides podem influenciar a história natural da infecção pelo HPV, embora esta associação ainda seja controversa (KNEKT, 1988; ROSA *et al.*, 2009).

Assim, mais estudos sobre a influência de nutrientes antioxidantes na persistência do HPV são necessários, preferencialmente prospectivos e com períodos de seguimento superiores a um ano, pois muitas das pesquisas têm um seguimento curto de tempo (CERUTTI, 1991; CASTLE; GIULIANO, 2003; ROSA *et al.*, 2009).

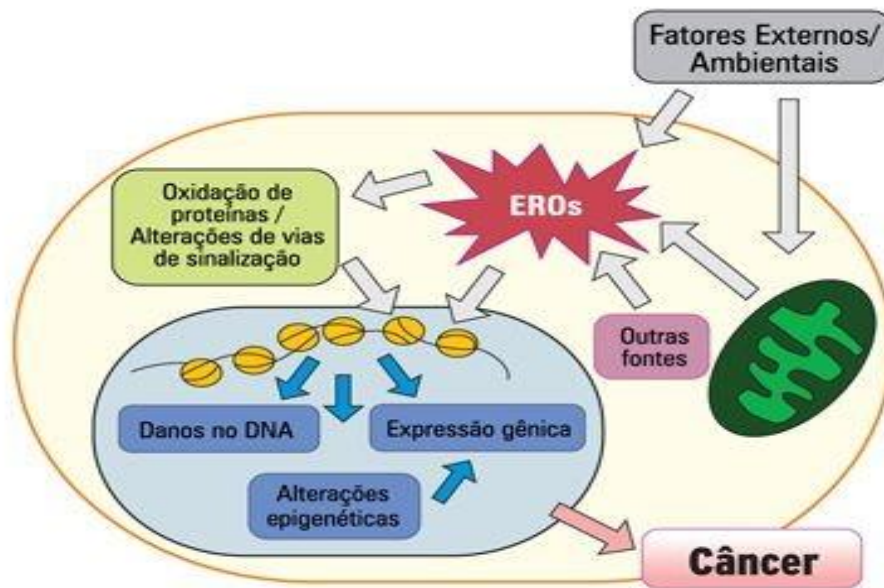
#### **2.4 Estresse oxidativo e o câncer**

As EROs são reguladores de inúmeras vias de transdução de sinais, podendo contribuir nas etapas do desenvolvimento da carcinogênese, a exemplo da autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais antiproliferativos, evasão da apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada, invasão e metástase, metabolismo e inflamação (HANAHAN, WEINBERG, 2011; SILVA, JASIULIONIS, 2014).

Segundo Silva e Jasiulionis (2014) fatores externos, mitocôndrias, dentre outros, são fonte de EROS e o aumento das EROS dentro da célula pode ter como consequência a oxidação de proteínas, alterações em vias de sinalização, danos no DNA, alterações epigenéticas e mudanças na expressão gênica, fatores capazes de influenciar na gênese do câncer (Figura 3).



Figura 3. Participação das EROS no desenvolvimento do câncer



Fonte: SILVA; JASIULIONIS, 2014

O câncer pode ser visto como uma doença de comunicação entre e dentro das células. Dentre as vias reguladas por EROS destaca-se a das proteínas quinase ativada por mitógeno (MAPK). Esta via possui papel relevante no desenvolvimento de tumores (DHILLON *et al.*, 2007). Além dessa, há a via da fosfoinosítídeo-3-quinase (PI3K), que está relacionada a via de RAS, que possui papel importante na sobrevivência celular. Todavia, há inúmeros mecanismos que podem influenciar em sua desregulação, contribuindo assim para a tumorigênese (SILVA; JASIULIONIS, 2014).

Além disso, o estresse oxidativo pode advir de infecções virais e, em alguns casos, contribuir para carcinogênese. Como o HPV, que parece levar ao desbalanço de EROS nas células hospedeiras. O estresse oxidativo poderia agir em sinergia com o HPV, colaborando para a criação de condições ideais para a iniciação e a progressão tumoral (MARCO, 2013; SILVA; JASIULIONIS, 2014).

Ademais, estima-se que uma célula esteja exposta a  $1,5 \times 10^5$  processos de oxidação diariamente, tanto por radicais hidroxil quanto por outras moléculas reativas. O radical hidroxil danificar as bases do DNA, danos esses relevantes em processos como a mutagênese e o desenvolvimento de cânceres (BECKMAN; AMES, 1997; MALDONADO, 2008).

As EROs podem influenciar, de acordo com a sua concentração, tanto a manutenção do fenótipo oncogênico das células cancerígenas como também, induzir a senescência celular e apoptose funcionando como antitumorigênicos (VALKO *et al.*,2007).

De acordo com Reuter *et al.*(2010), inúmeros tumores humanos, como o melanoma, leucemias, carcinomas gástrico, prostático, mamário e de cólon, apresentam níveis elevados de EROs.

Indivíduos com neoplasia possuem concentrações elevadas de marcadores oxidantes, além de reduzidas concentrações de substâncias antioxidantes (BEEVI ,RASHEED, GEETHA, 2007; KODYDKOVA *et al.*, 2013). Alguns autores concordam que esse aumento de oxidantes ocorre devido as células tumorais gerarem radicais livres em resposta ao excessivo dano na célula (MILA- KIERZENKOWSKA *et al.*,2004; BEEVI ,RASHEED, GEETHA, 2007). Outros pesquisadores acreditam que este aumento resulta, em parte, de uma possível deficiência do sistema de defesa antioxidante, devido estar envolvido no combate ao nível aumentado de oxidantes (MANJU *et al.*, 2002; KIM *et al.*, 2004; MALDONADO, 2008).

Marakala, Malathi e Shivashankara (2012) encontraram níveis elevados de MDA e baixos de antioxidantes como vitaminas A e C em pacientes com câncer de orofaringe em comparação áqueles sem câncer. Kim *et al.*, (2004) identificaram que enquanto a atividade da GSH - Px e os níveis plasmáticos de vitaminas antioxidantes, tais como luteína, betacaroteno, licopeno, e zeaxantina, foram todos significativamente mais baixos, a concentração de MDA foi significativamente mais elevada em mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical e câncer cervical invasivo, em comparação com as do grupo de controle normal. Outros autores acharam resultados semelhantes, onde os oxidantes foram superiores naqueles com câncer em relação ao grupo controle saudável (MILA – KIERZENKOWSKA *et al.*, 2004; NIRMALA, NARENDHIRAKANNAN, 2011).

Adicionalmente, estudos têm mostrado a relação direta entre o aumento nos níveis de marcadores de estresse oxidativo em pacientes que estão recebendo radioterapia, com uma tendência dos pacientes submetidos a esse tratamento a reduzirem a capacidade antioxidante total, por diminuição de enzimas como a GSH- Px (ILYASOVA *et al.*, 2011; SHIRAZI *et al.*, 2011; SUHAIL *et al.*, 2012; MENDONÇA; CARIOCA; MAIA, 2014; HUBENAK *et al.*,2014).

Acerca da gravidade do câncer, acredita-se que o sistema antioxidante se comporta de maneira diferente de acordo com o estadiamento da neoplasia. O avanço do câncer pode determinar menores níveis de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, como selênio e

vitaminas antioxidantes (KOCOT *et al.*, 2013; KLAROD *et al.*, 2011; MENDONÇA; CARIOCA; MAIA, 2014)

. Segundo Mendonça, Carioca e Maia (2014, p.130):

Apesar de alguns estudos já demonstrarem uma tendência aos níveis de marcadores oxidantes, como o malondialdeído, serem maiores em amostras de pacientes com estágios mais avançados do câncer quando comparados aos em estágios iniciais, ainda não há muitos estudos trazendo-o como marcador de resposta terapêutica no controle do estado de estresse oxidativo.

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar as respostas do estresse oxidativo associadas às lesões precursoras do câncer de colo uterino e ao HPV em mulheres ribeirinhas da Amazônia.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Descrever as características sociodemográficas das populações em estudo;
- Estimar a prevalência das lesões precursoras do câncer de colo uterino e da infecção por HPV nas mulheres pesquisadas;
- Comparar os níveis do estresse oxidativo (MDA, GSH total e GSSG) nas amostras sanguíneas das populações estudadas;
- Verificar a associação de marcadores do estresse oxidativo (MDA, GSH total e GSSG) com as lesões precursoras do câncer de colo uterino nas mulheres com e sem infecção por HPV.

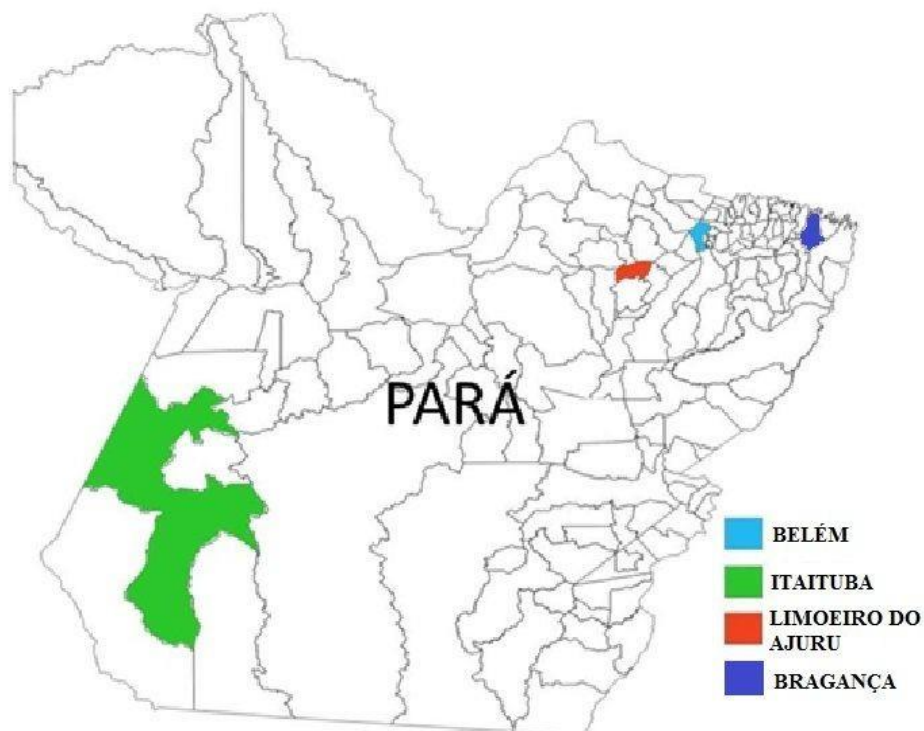
## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Tipo de estudo

Estudo observacional, do tipo transversal, quantitativo, desenvolvido nos anos de 2013 e 2014, envolvendo mulheres ribeirinhas de duas comunidades localizadas no município de Itaituba, duas comunidades no município de Limoeiro do Ajuru e uma comunidade no distrito da cidade de Bragança, todas no estado do Pará, atendidas pelo Programa de Prevenção de Câncer Cérvico Uterino (PCCU).

### 4.2 Local de estudo

**Figura 4.** Mapa do Estado Pará, destacando as cidades a serem estudadas: Itaituba, Limoeiro do Ajuru, Bragança e Belém como sede da pesquisa.



Fonte: BORGES, 2015.

#### 4.2.1 Município de Itaituba – Região do Tapajós

Desconhece-se exatamente, quando foi originado o município. Todavia, sabe-se que em 1812 já existia o lugar com o nome de Itaituba, cujo desbravador e fundador fora o Coronel Joaquim Caetano. Nessa ocasião, era um entreposto com barracas acompanhando as instalações comerciais (IBGE, 2010a).

O topônimo de origem tupi, significa lugar de pedregulhos. A cidade possui uma área de 62.041,148 km<sup>2</sup>. “Situa-se a uma latitude 04° 16’ 34” sul e longitude: 55° 59’ 01” oeste. Possui uma população total de 97.493 habitantes, sendo 47.812 mulheres (IBGE, 2010b). O acesso à cidade de Itaituba se faz principalmente por via fluvial, usando o mesmo rio.

Foram selecionadas duas comunidades de Itaituba para o presente estudo. A comunidade A está localizada à margem direita do rio Tapajós, cerca de 40 km à montante da cidade de Itaituba, sendo o acesso comum também por via fluvial. A população total é de 429 habitantes, sendo 210 mulheres (IBGE, 2010b). A alimentação é composta basicamente do peixe da região, tendo como atividade ocupacional a pesca e a agricultura de subsistência (PINHEIRO, 2005). Enquanto que a comunidade de B está localizada à margem esquerda do rio Tapajós, no limite com o município de Aveiro. A população residente é de 733 habitantes, sendo 347 mulheres (IBGE, 2010b). Distribuídas em aproximadamente 250 edificações, construídas ao longo de três ruas e quatro travessas. A produção agrícola do povoado resume-se praticamente à mandioca. A base de proteína da alimentação é o pescado da região e a caça. Parte da população se dedica à pesca (PINHEIRO, 2005).

Estudos têm mostrado que a população de Itaituba têm sido exposta ao metilmercúrio, substância tóxica ao organismo humano, através do consumo de peixes contaminados, fato relacionado ao histórico de garimpo local (KHOURY *et al.*, 2013).

#### 4.2.2 Município de Limoeiro do Ajurú - Região do Tocantins

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2010a) o atual município de Limoeiro do Ajurú, localizado no nordeste do estado do Pará, na zona fisiográfica Tocantins, é de recente criação. Suas origens históricas são pouco conhecidas. Todavia, sabe-se que em 1911, constituía-se como distrito do município de Cametá. Em 1938 teve seu nome mudado para Joana Coeli, cuja denominação vigorou até 1961, quando então passou a chamar-se Limoeiro do Ajurú. Nessa mesma época, tornou-se unidade autônoma, com terras desmembradas do município de Cametá e Oeiras do Pará.

A cidade possui uma área de 490,186 km<sup>2</sup> e está a uma altitude de 28 metros em relação ao nível do mar. Situa-se a uma latitude 1° 53’43’’ sul e uma longitude 49° 22’50’’

oeste. Possui uma população total de 25.021 habitantes, sendo 11.906 mulheres. Menos de 20% da população total vive na área urbana, a maioria da população encontra-se na zona rural, vivendo as margens do rio (IBGE, 2010b).

Em geral, a população sobrevive da pesca e da extração do açaí. O transporte fluvial é o principal meio de acesso ao município (IBGE, 2010b). Foram escolhidas duas comunidades ribeirinhas do Rio Samaúma em Limoeiro do Ajurú para a presente pesquisa.

#### **4.2.3 Município de Bragança**

Bragança, inicialmente habitada pelos índios apotiungas da nação dos tupinambás, está localizada à margem esquerda do rio Caeté, razão pela qual é chamada de Pérola do Caeté. É uma das cidades mais antigas do estado do Pará, com quase quatro séculos de história (IBGE, 2010a).

Ao governador e capitão general do Grão-Pará, Francisco Xavier de Mendonça Furtado deve o município atual a sua criação, cuja sede ficou desde 1753 com a denominação de Bragança. Os prédios históricos instalados nas ruas do município de Bragança, tais como a Igreja de São Benedito, do século XVIII, a catedral de Nossa Senhora do Rosário, construída na segunda metade do século XIX, o Instituto de Santa Teresinha, entre outros, traduzem parte da sua história marcada pela colonização portuguesa (IBGE, 2010a).

Situada a uma latitude  $01^{\circ} 03' 13''$  sul e longitude  $46^{\circ} 45' 56''$  oeste, estando à uma altitude de 19 metros acima do nível do mar. O censo de 2010 apontou uma população de 113.227 hab, sendo 55.936 mulheres. A área da unidade territorial é de 2.091,930 km<sup>2</sup> e densidade demográfica de 54,13 hab/km<sup>2</sup>. Em divisão territorial datada de 2001, o município é constituído de 6 distritos: Bragança, Almoço, Caratateua, Nova Mocajuba, Tijoca e Vila do Treme (IBGE 2010). A cidade fica situada à 210 km da capital do estado, Belém. Bragança possui uma economia voltada principalmente para atividade pesqueira, onde grande parte do pescado desembarcado nos portos é proveniente da pesca artesanal, destacando-se também na captura e comercialização de caranguejo e na agropecuária. Foi escolhida uma comunidade de Bragança para este estudo, onde, de acordo com o IBGE (2010a), há em torno de 300 residências.

### **4.3 População de estudo**

Participaram do estudo mulheres que já iniciaram a vida sexual, que se submeteram ao exame de rotina Papanicolaou atendidas pelo PCCU no contexto da Estratégia de Saúde da

Família (ESF) desenvolvido em cada comunidade obedecendo a critérios de inclusão e de exclusão.

Após consentimento livre e esclarecido e subsequente autorização para participação no estudo, foram selecionadas mulheres ribeirinhas com residência permanente na comunidade (superior a 1 ano), na faixa etária de 14 a 60 anos (menores de 18 anos só participaram com autorização dos pais ou responsáveis).

Foram excluídas as mulheres impossibilitadas em fornecer as informações necessárias para a pesquisa.

Dada as dificuldades de acesso obteve-se uma amostra por conveniência de 237 mulheres, sendo 126 residentes nas comunidades do município de Itaituba, 68 residentes em Limoeiro do Ajurú e 43 residentes em Bragança. O levantamento da população local foi obtido a partir dos registros da ESF.

#### **4.4 Hipótese**

As mulheres de comunidades ribeirinhas nos municípios de Itaituba, Limoeiro do Ajuru e Bragança apresentam alterações em marcadores do estresse oxidativo associadas a lesões precursoras do câncer de colo uterino e à infecção por HPV.

#### **4.5 Coleta e análise de material cérvico-vaginal**

Todas as participantes foram submetidas à exame pélvico, por profissional especializado. O exame incluiu a coleta de material da cérvico-vaginal para a colpocitologia oncótica convencional (Teste de Papanicolaou), e para o teste de PCR com vista à detecção da infecção por HPV.

##### **4.5.1 Teste Papanicolaou**

Foi colhido material do colo do útero e da vagina. O esfregaço colpocitológico convencional de cada paciente foi constituído de raspado ectocervical e endocervical colhidos com espátula de Ayre e escova endocervical, estendido em lâmina de vidro, fixado com polietilenoglicol e corado pela técnica de coloração de Papanicolaou.



**Figura 5.** Kit Papanicolaou

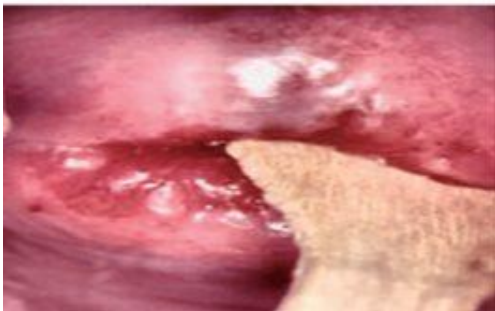


Fonte: BRASIL, 2013.

As amostras foram examinadas por citopatologistas do Laboratório de Citopatologia do Núcleo de Medicina Tropical, e o diagnóstico citopatológico foi baseado na Nomenclatura Brasileira para laudos Cervicais e Conduas de acordo com Brasil (2012b), discriminado a seguir:

- 1- Dentro dos limites de normalidade;
- 2- Alterações celulares benignas (Inflamação. Reparação. Metaplasia escamosa imatura. Atrofia com inflamação. Radiação. Outras(especificar);
- 3- Atipias celulares:
  - Células Atípicas de Significado Indeterminado.
  - Atipias em Células Escamosas (Lesão intraepitelial de baixo grau - LIEBG. Lesão Intraepitelial de alto grau - LIEAG. Lesão Intraepitelial de alto grau não excluindo microinvasão. Carcinoma epitelial invasor).

**Figura 6.** Coleta Ectocervical



**Figura 7.** Coleta Endocervical



Fonte: INCA, 2002

#### 4.5.2 PCR para detecção de HPV em células do colo uterino

Para obtenção de DNA das células cervicais, foi coletado o material através de raspado com escova estéril (kit para coleta de colpocitologia oncótica da Libbs® da mucosa cervical). A escova foi mergulhada em um tubo de 15 mL contendo 2mL de PBS (solução salina tamponada com fosfato), no qual 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. O DNA foi extraído utilizando o Purelink Genomic DNA minikit Invitrogen.

Para controle da extração foi utilizado um par de oligonucleotídeos iniciadores que amplificam o gene da globina (a presença da globina atesta a qualidade da amostra, ou seja, existe DNA adequado para a PCR).

Para cada reação foi utilizado 100ng de DNA em 20µL de tampão composta por 20 mM Tris-HCL (pH 8.4 ou 8.6), 0,25-1.5mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, 0.02mM dNTP, 200 nM de oligonucleotídeos, MY9 e MY11 (específicos para detecção de HPV) e 0,25 unidades de Taq polimerase. A reação foi de um ciclo de desnaturação inicial de 94°C por 5 minutos, e 35 ciclos da amplificação de PCR foram executados. Cada ciclo consiste em 94°C por 30 segundos, 56°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos. A extensão final ocorreu à 72°C por 5 minutos. Em seguida as amostras foram submetidas a eletroforese em gel de agarose a 1% em TBE. As amostras positivas apresentaram uma banda de 440 pb.

A pesquisa de DNA/HPV através da reação em cadeia da polimerase foi realizada no Laboratório de Imunopatologia do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará conforme protocolo descrito por Bernard *et al* (1994).

#### 4.6 Coleta de amostras de sangue

As amostras de sangue foram obtidas por venopunção, com auxílio de sistema a vácuo, em tubos lubrificados com anticoagulante EDTA para provas de estresse oxidativo.

#### **Estresse oxidativo e defesas antioxidantes em amostras de sangue**

A análise dos níveis de estresse oxidativo foi realizada no laboratório de Toxicologia Humana e Ambiental do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, onde foram usados os seguintes protocolos.

#### 4.6.1 Avaliação da peroxidação lipídica – TBARS

A medida da peroxidação lipídica foi realizada através da estimativa das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). O método empregado consiste na precipitação das lipoproteínas das amostras pela adição do ácido tricloroacético (ATC) a 1% e 1% de ácido tiobarbitúrico (ATB) e Hidróxido de sódio (NAOH). A junção do peróxido lipídico com ATB foi realizada pelo aquecimento em banho-maria por 30 minutos. Os cromógenos formados foram extraídos em n-butanoll, os quais serão lidos a 535nm. A peroxidação lipídica será expressa em nmols/ml de MDA (ISAKSSON; STURVE; ALMROTH, 2009). O cálculo foi realizado através da construção de uma curva de calibração com 5 pontos (0; 1,25 ;2,50; 5,0 e 10 nM) a partir de uma solução de MDA (Tetra-Hidroxipropano) de 20 nM.

#### 4.6.2 Determinação dos níveis de Glutathiona Total (GSH Total) e Glutathiona Oxidada (GSSG)

Para a determinação da GSH Total e GSSG foram coletados 3mL de sangue total em tubo de EDTA, através de punção venosa. Em seguida as amostras foram desproteinizadas por meio da ação do ácido tricloroacético (TCA) 10% e éter. Após total evaporação do éter as amostras foram submetidas à análise.

Os níveis de GSSG e GSH foram mensurados através da análise colorimétrica usando espectrofotômetro UV semiautomático, com comprimento de onda de 412nm. A concentração de GSH total através da oxidação da glutathiona por 5,5-dithio-bis (2-nitrobenzoic acid- DTNB) e sequencial redução por NADPH na presença da glutathiona redutase através da espectrofotometria UV (412 nm), de acordo com o método descrito por Anderson (1985). Os resultados foram expressos em µg/ml sangue.

O ensaio para a medida de GSH total no sangue consiste na reciclagem cinética enzimática baseada na oxidação de GSH pelo 5,5-ditiobis (2-ácido nitrobenzóico- DTNB para medir o conteúdo de GSH total da amostra biológica. A GSH padrão ou a amostra tratada é adicionada por uma micropipeta seguida por DTNB e glutathiona redutase (GSH redutase). Adição de NADPH<sub>2</sub> inicia a redução progressiva de DTNB pela GSH, determinando um aumento na cor que é monitorada a 412 nm.

#### **4.7 Coleta de dados sociodemográficos**

Durante a visita às comunidades foram obtidas as informações sócio demográficas (idade, raça, escolaridade, estado civil, ocupação e renda). Esses dados foram obtidos da ficha do PCCU e registrados em formulários próprios. Em seguida foram transferidos para um banco de dados para a avaliação estatística.

## 5 PROCESSO DE ANÁLISE E AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados foram apresentados através de gráficos e tabelas. As variáveis quantitativas foram analisadas através de estatística descritiva, usando mediana, 1º e 3º quartis e valores mínimos e máximos. Optou-se por essa estatística devido os dados serem quantitativos e assimétricos. Para complementar os dados, usou-se a média e o desvio padrão, para auxiliar na comparação com outros autores.

Para a comparação entre as prevalências dos dados sociodemográficos, bem como para as prevalências de LIEBG e infecção por HPV nas comunidades ribeirinhas estudadas foi empregado o teste de Meta-análise para várias proporções (pw combinado). Para a comparação dos níveis de estresse oxidativo nas comunidades foi empregada a análise de variância através do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, usando o método de Dunn, o qual é mais conservador. Para comparar os teores de estresse oxidativo entre as mulheres com e sem LIEBG e com e sem infecção por HPV foi usado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ . As variáveis foram registradas no *Software* Excel versão 2010 para a construção do banco de dados, posteriormente foram analisadas usando o Programa BioEstat 5.0 (AYRES *et al.*, 2011).

## **6 ASPECTOS ÉTICOS**

Foi respeitada a resolução 466/2012 que trata das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, que incorpora sob a ótica do indivíduo e das coletividades os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros, e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado.

Os riscos previstos foram minimizados com a aplicação de técnicas de biossegurança (uso de material descartável e coleta executada por técnico experiente). Ficou ainda assegurado a identificação dos participantes e sigilo sobre os dados coletados.

Os benefícios foram a contribuição do estudo para o acervo bibliográfico de pesquisas científicas sobre estresse oxidativo e a epidemiologia do câncer cérvico uterino em mulheres ribeirinhas da Amazônia, auxiliando para o fortalecimento de ações efetivas de prevenção e controle deste câncer pelo PCCU do Ministério da Saúde.

Este estudo faz parte de um Projeto maior intitulado “Estratégias para o monitoramento e controle do câncer cérvico-uterino em diferentes regiões geográficas do estado do Pará”, que tem apoio financeiro do PPSUS (Programa Pesquisa para o SUS), edital FAPESPA (Fundação Amazônia Paraense de Amparo à Pesquisa) 003/2012, o qual foi apreciado pelo comitê de ética em Pesquisa em Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará – CEP - NMT/UFPA e foi aprovado sob parecer nº 334.524 no dia 16 de julho de 2013.

## 7 RESULTADOS

Os dados sociodemográficos das 237 mulheres ribeirinhas pesquisadas distribuídas entre duas comunidades de Itaituba, duas comunidades de Limoeiro do Ajuru e uma comunidade de Bragança estão presentes na tabela 3.

Verificou-se que a faixa etária mais prevalente foi a de 25 a 35 anos em todas as comunidades estudadas, sendo 42,85% nas ribeirinhas de Itaituba, 29,41% nas de Limoeiro do Ajurú e 30,23% nas de Bragança. Na análise das faixas etárias houve diferença significativa somente na faixa etária de 47 a 57 anos entre Itaituba e Limoeiro do Ajurú e Itaituba e Bragança ( $p < 0,05$ ), não havendo diferença estatística em relação às outras faixas etárias entre as ribeirinhas estudadas ( $p > 0,05$ ) (Tabela 3).

Sobre a cor, as mulheres da cor parda foram a maioria, sendo 67,46% em Itaituba, 61,76% em Limoeiro do Ajurú e 81,39% na comunidade Bragança, seguidas por brancas. Não se observou diferença estatística em relação à cor entre as mulheres das comunidades estudadas ( $p > 0,05$ ) (Tabela 3).

Em relação ao nível escolar, o ensino fundamental incompleto foi predominante, sendo 38,88% nas mulheres de Itaituba, 45,58% nas de Limoeiro do Ajurú e 46,51% na de Bragança, seguida por ensino médio completo. Não se verificou diferença estatística nos graus de escolaridade entre as comunidades pesquisadas ( $p > 0,05$ ) (Tabela 3).

Quanto à renda, notou-se renda predominante de um ou mais salários mínimos nas ribeirinhas de Itaituba, e menos de um salário mínimo nas de Limoeiro do Ajurú e Bragança. Observou-se diferença altamente significativa quanto à renda de um ou mais salários mínimos entre as comunidades de Itaituba e Limoeiro do Ajurú e entre Itaituba e Bragança ( $p < 0,01$ ). Não houve diferença significativa entre as comunidades estudadas quanto à renda menor que um salário mínimo (Tabela 3).

Em relação às mulheres sem renda, notou-se que houve diferença altamente significativa entre as comunidades de Itaituba e Limoeiro do Ajurú ( $p < 0,01$ ) e significativa entre Limoeiro do Ajurú e Bragança ( $p < 0,05$ ). Esses resultados retratam a maior prevalência de mulheres sem renda em Limoeiro do Ajurú, quando comparada com as outras comunidades estudadas (Tabela 3).

Em relação ao estado civil, constatou-se maiores prevalências de mulheres em união estável em todas as comunidades pesquisadas, sendo 41,26% naquelas das comunidades de Itaituba, 36,76% nas de Limoeiro do Ajurú e 46,51% nas de Bragança, seguidas por mulheres casadas (Tabela 3).

Ao comparar as proporções do estado civil quanto à categoria “solteira”, observou-se diferença altamente significativa entre as ribeirinhas das comunidades de Itaituba e Limoeiro do Ajurú ( $p < 0,01$ ). Não houve diferença estatística nas outras categorias de estado civil entre as ribeirinhas pesquisadas (Tabela 3).

Sobre a ocupação, percebeu-se que as mulheres que trabalham fora do lar foram as mais predominantes nas comunidades estudadas, sendo nas ribeirinhas de Itaituba 42,06%, 51,47% nas de Limoeiro do Ajurú e 58,13% nas de Bragança, seguidas pelas mulheres que trabalham no lar (Tabela 3).

Percebeu-se diferença estatística quanto à categoria “do lar” entre as comunidades de Itaituba e Bragança ( $p < 0,05$ ) e altamente significativa entre Limoeiro do Ajurú e Bragança ( $p < 0,01$ ). Esses dados retratam a menor prevalência de mulheres “do lar” em Bragança. Não houve diferença estatística nas outras categorias de ocupação ao comparar as comunidades pesquisadas ( $p > 0,05$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Dados sociodemográficos de mulheres de comunidades ribeirinhas de Itaituba, Limoeiro do Ajurú e Bragança, Pará, Brasil, 2013 e 2014.

Variáveis	COMUNIDADES RIBEIRINHAS						P – valor I x L I x B L x B
	Comunidades de Itaituba		Comunidades de Limoeiro do Ajurú		Comunidade de Bragança		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Faixa etária</b>							
14 a 24	23	18,25	16	23,52	6	13,95	ns
25 a 35	54	42,85	20	29,41	13	30,23	ns
36 a 46	37	29,36	17	25,00	11	25,58	ns
47 a 57	10	7,93	14	20,58	10	23,25	<0,05 (I x L) <0,05 (I x B)
58 a 60	2	1,58	1	1,47	2	4,65	ns
SR	0	0	0	0	1	2,32	-
<b>Cor</b>							
Branca	9	7,14	8	11,76	8	18,60	ns
Parda	85	67,46	42	61,76	35	81,39	ns
Preta	4	3,17	2	2,94	0	0	ns
SR	28	22,22	16	23,52	0	0	-
<b>Escolaridade</b>							
Não	2	1,58	0	0	2	4,65	ns



alfabetizada							
Fundamental	49	20,00	21	42,50	20	40,81	ns
Fundamental Completo	11	8,73	5	7,35	4	9,30	ns
Médio	7	5,55	10	14,70	6	13,95	ns
Incompleto Médio	20	15,87	14	20,58	8	18,60	ns
Completo Superior	11	8,73	3	4,41	1	2,31	ns
Incompleto Superior	7	5,55	3	4,41	2	4,65	ns
Completo SR	19	15,07	2	2,94	0	0	ns
<b>Renda</b>							
≥1 SM	56	44,44	15	22,05	8	18,60	<0,01 (I x L) <0,01 (I x B)
< 1 SM	45	35,71	32	47,05	20	46,51	ns
Sem renda	7	5,55	21	30,88	5	11,62	<0,01 (I x L) <0,05 (L x B)
SR	18	14,28	0	0	10	23,25	-
<b>Estado civil</b>							
Solteira	10	7,93	18	26,47	8	18,60	< 0,01 (I x L)
Separada	1	0,79	0	0	1	2,32	ns
União Estável	52	41,26	25	36,76	20	46,51	ns
Casada	45	35,71	24	35,29	13	30,23	ns
Viúva	1	0,79	1	1,47	1	2,32	ns
SR	17	13,49	0	0	0	0	-
<b>Ocupação</b>							
Do lar	46	36,50	27	39,70	6	13,95	< 0,05 (I x B) < 0,01 (L x B)
Estudante	7	5,55	6	8,82	0	0	ns
Outros	53	42,06	35	51,47	25	58,13	ns
SR	20	15,87	0	0	12	27,90	-

Fonte: Formulário aplicado nas entrevistas

Nota: n: frequência absoluta; %: frequência relativa em percentual; SR: sem resposta; SM: salário mínimo; I: Itaituba; L: Limoeiro do Ajurú; B: Bragança; ns: não significativo

\*p<0.05 difere estatisticamente entre as comunidades; (Meta-análise para várias proporções -pw combinado)

As prevalências da LIEBG e da infecção pelo HPV baseada na Reação em Cadeia da Polimerase - PCR nas mulheres das comunidades ribeirinhas de Itaituba, Limoeiro do Ajurú e na de Bragança estão apresentadas na tabela 4.

Não foram encontradas LIEAG nas mulheres estudadas. Sobre as prevalências das LIEBG nas ribeirinhas pesquisadas, obteve-se 9,30% nas ribeirinhas de Bragança, seguidas pelas de Itaituba com 8,70% e pelas de Limoeiro do Ajurú com 4,41%. Não se verificou diferença estatística entre as proporções de LIEBG entre as ribeirinhas estudadas ( $p = 0,4986$ ) (Tabela 4).

Observou-se a prevalência de 13,49% de infecção pelo HPV nas ribeirinhas de Itaituba, seguidas pelas de Limoeiro do Ajurú com 11,76% e pelas de Bragança com 11,62%. Não se identificou diferença estatística entre as proporções de infecção por HPV entre as mulheres das comunidades pesquisadas ( $p = 0,9187$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Prevalências de LIEBG e infecção por HPV em mulheres de diferentes regiões ribeirinhas no estado do Pará, Brasil, 2013 e 2014.

COMUNIDADES RIBEIRINHAS							
Variáveis	Comunidades		Comunidades		Comunidade		P valor
	Itaituba		Limoeiro do Ajurú		de Bragança		
	n = 126		n = 68		n = 43		I X L I X B L X B
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>LIEBG</b>	11	8,70	3	4,41	4	9,30	ns
<b>Infecção por HPV</b>	17	13,49	8	11,76	5	11,62	ns

Fonte: Laboratório de Imunopatologia MT/UFPA; Laboratório de Citopatologia NMT/ UFPA

Nota:  $p < 0,05$  difere estatisticamente entre as comunidades - *Meta-análise para várias proporções -pw combinado*). Não houve diferença estatística entre as prevalências nas comunidades estudadas. I: Itaituba; L: Limoeiro do Ajurú; B: Bragança; ns: não significativo

Na tabela 5 segue os valores de mediana, primeiro e terceiro quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo (MDA, GSH total e GSSG) de mulheres ribeirinhas das comunidades de Itaituba, Limoeiro do Ajurú e Bragança.

A mediana dos níveis de MDA nas mulheres da comunidade de Bragança foi 2,54 nmols/ml, seguida pelas das comunidades de Itaituba com 1,81 nmols/ml e das comunidades de Limoeiro do Ajurú com 0,51 nmols/ml. Identificou-se diferença significativa nos níveis de MDA das mulheres de Itaituba e Limoeiro do Ajurú e Limoeiro do Ajurú e Bragança ( $p < 0,05$ ) (Tabela 5).

A mediana dos níveis de GSH total nas ribeirinhas das comunidades de Limoeiro do Ajurú foi de 3,80 µg/ml, seguida pelas das comunidades de Itaituba com 1,81 µg/ml e das ribeirinhas da comunidade de Bragança com 1,80 µg/ml. Observou-se diferença estatística nas concentrações de GSH total entre as ribeirinhas das comunidades de Itaituba e as de Limoeiro do Ajurú e entre as de Limoeiro do Ajurú e as de Bragança ( $p < 0,05$ ) (Tabela 5).

A mediana dos níveis de GSSG nas ribeirinhas das comunidades de Limoeiro do Ajurú foi de 2,23 µg/ml, seguida pelas das comunidades de Itaituba com 1,52 µg/ml e das comunidade de Bragança com 1,30 µg/ml. A comparação dos níveis de GSSG nas mulheres das comunidades estudadas mostrou diferença significativa entre as das comunidades de Limoeiro do Ajurú e Bragança ( $p < 0,05$ ). (Tabela 5).

**Tabela 5.** Mediana, 1º e 3º quartis e valores mínimos e máximos de marcadores do estresse oxidativo em mulheres de diferentes áreas ribeirinhas no estado do Pará, Brasil, 2013 e 2014.

Elementos do estresse oxidativo	Comunidades			P valor I x L I x B L x B
	Comunidades em Itaituba n = 126 Md (Q1 – Q3) (Mín - máx)	em Limoeiro do Ajurú n = 68 Md (Q1 – Q3) (Mín - máx)	Comunidade em Bragança n = 43 Md (Q1 – Q3) (Mín - máx)	
<b>MDA nmols/ml</b>	1,81 (0,90 – 6,06) (0,10 – 10,29)	0,51 (0,24 – 1,40) (0,10 – 3,50)	2,54 (1,46 – 3,70) (0,31 – 7,26)	< 0,05 (I x L) < 0,05 (L x B)
<b>GSH total µg/ml</b>	1,81 (1,43 – 2,28) (0,62 – 10,45)	3,80 (2,92 – 6,50) (0,20 – 17,72)	1,80 (1,16 – 4,42) (0,15 – 12,30)	< 0,05 (I x L) < 0,05 (L x B)
<b>GSSG µg/ml</b>	1,52 (1,24 – 2,22) (0,51 – 14,23)	2,23 (1,00 – 3,82) (0,74 – 11,29)	1,30 (0,91 – 1,76) (0,06 – 6,10)	< 0,05 (L x B)

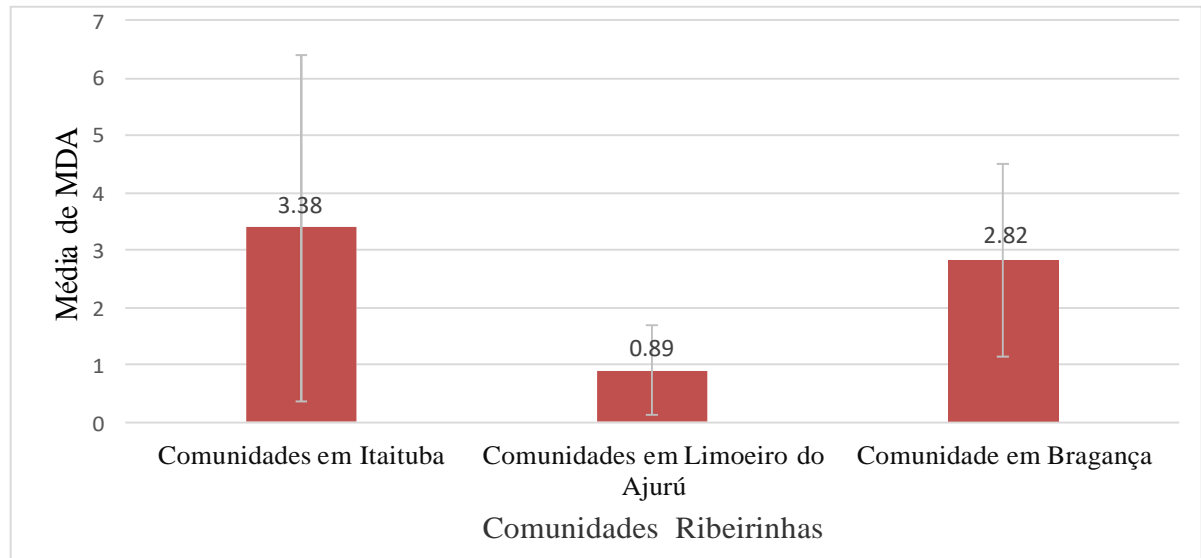
Fonte: Laboratório de Toxicologia Humana e Ambiental do NMT/ UFPA

Nota: Q1: primeiro quartil, Q3: terceiro quartil; Mín: mínimo, Máx: máximo; I: Itaituba; L: Limoeiro do Ajurú; B: Bragança; ns: não significativo; \* significativo ( $p < 0,05$ ) –Kruskall-wallis – Método de Dunn

No gráfico 1 são apresentados os níveis médios com os desvios padrão dos níveis de MDA de mulheres ribeirinhas das comunidades de Itaituba, Limoeiro do Ajurú e Bragança.

O nível médio e desvio padrão dos níveis de MDA nas mulheres das comunidades de Itaituba foi de  $3,38 \pm 3,02$  nmols/ml, seguidas pelas de Bragança com  $2,82 \pm 1,68$  nmols/ml e Limoeiro do Ajurú com  $0,89 \pm 0,78$  nmols/ml (Gráfico 1).

Gráfico 1. Níveis médios de MDA com desvio padrão em mulheres ribeirinhas da Amazônia, Pará, Brasil, 2013 e 2014.

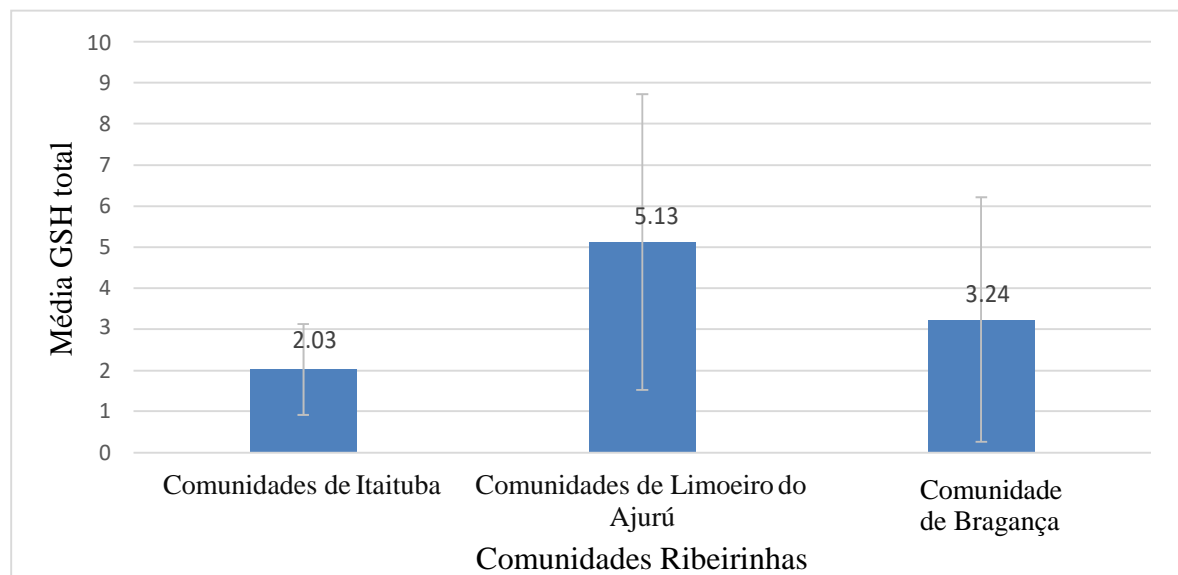


Fonte: Laboratório de Toxicologia Humana e Ambiental NMT/ UFPA

No gráfico 2 são apresentados os níveis médios com os desvios padrão dos níveis de GSH total de mulheres ribeirinhas das comunidades de Itaituba, Limoeiro do Ajurú e Bragança.

O nível médio e desvio padrão dos níveis de GSH total nas ribeirinhas das comunidades Limoeiro do Ajurú foi de  $5,13 \pm 3,60$ , seguida pelas da comunidade de Bragança com  $3,24 \pm 2,97$   $\mu\text{g/ml}$  e pelas de Itaituba com  $2,03 \pm 1,11$   $\mu\text{g/ml}$  (Gráfico 2).

Gráfico 2. Níveis médios de GSH total com desvio padrão em mulheres ribeirinhas da Amazônia, Pará, Brasil, 2013 e 2014.

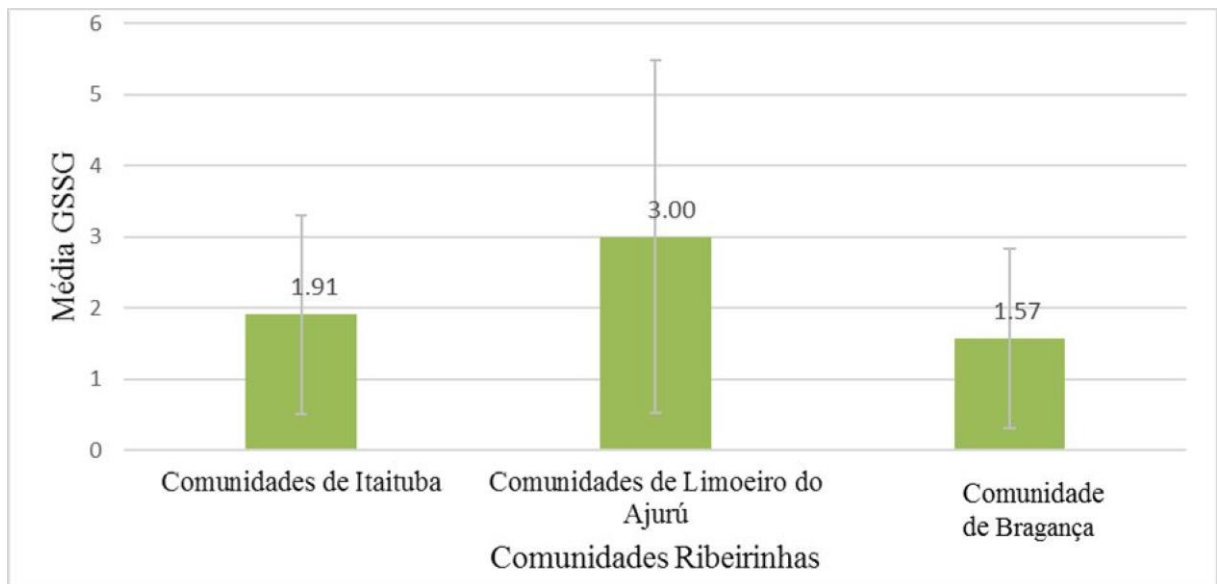


Fonte: Laboratório de Toxicologia Humana e Ambiental NMT/ UFPA

No gráfico 3 são apresentados os níveis médios com os desvios padrão dos níveis de GSSG de mulheres ribeirinhas das comunidades de Itaituba, Limoeiro do Ajurú e Bragança.

O teor médio e desvio padrão dos níveis GSSG nas mulheres ribeirinhas das comunidades de Limoeiro do Ajurú foi de  $3,00 \pm 2,48$   $\mu\text{g/ml}$ , seguida pelas de Itaituba com  $1,91 \pm 1,40$   $\mu\text{g/ml}$  e Bragança com  $1,57 \pm 1,27$   $\mu\text{g/ml}$  (Gráfico 3).

Gráfico 3. Níveis médios de GSSG com desvio padrão em mulheres ribeirinhas da Amazônia, Pará, Brasil, 2013 e 2014.



Fonte: Laboratório de Toxicologia Humana e Ambiental NMT/ UFPA

Nos gráficos 4 e 5 seguem os valores de mediana, primeiro e terceiro quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo (MDA, GSH total e GSSG) das 126 mulheres ribeirinhas das comunidades de Itaituba com e sem LIEBG e com e sem infecção por HPV.

Ressalta – se que apenas uma mulher de Itaituba com LIEBG confirmou o DNA- HPV através da PCR.

A mediana dos níveis de MDA nas ribeirinhas das comunidades de Itaituba foi superior naquelas com LIEBG (4,52 nmols/ml), apresentando 1º e 3º quartis de 1,74 e 7,98 nmols/ml com níveis mínimos e máximos de 0,61 e 8,17 nmols/ml, em comparação àquelas sem LIEBG (1,71 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 0,86 e 5,87 nmols/ml com níveis mínimos e máximos de 0,10 e 10,29 nmols/ml. A comparação dos níveis de MDA entre as mulheres com e sem LIEBG não mostrou diferença significativa ( $p = 0,1208$ ). (Gráfico 4).

A respeito da mediana dos níveis de GSH total nas ribeirinhas das comunidades de Itaituba, observou-se maior mediana naquelas com LIEBG (2,03  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis

de 1,35 e 2,08  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 1,00 e 3,41  $\mu\text{g/ml}$ , em relação àquelas sem LIEBG (1,81  $\mu\text{g/ml}$ ), tendo 1º e 3º quartis de 1,43 e 2,30  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 0,62 e 10,45  $\mu\text{g/ml}$ . A comparação dos níveis de GSH total entre as mulheres com e sem LIEBG não mostrou diferença estatística,  $p = 0,8696$  (Gráfico 4).

Identificou-se quanto à mediana dos níveis de GSSG nas ribeirinhas das comunidades de Itaituba, mediana maior nas mulheres sem LIEBG (1,53  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,23 e 2,21  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 0,51 e 14,23  $\mu\text{g/ml}$ , em comparação àquelas com LIEBG (1,39  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,36 e 2,49  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 1,17 e 3,41  $\mu\text{g/ml}$ . Ao contrastar os níveis de GSSG entre as mulheres com e sem LIEBG não se verificou diferença estatística ( $p = 0,7296$ ) (Gráfico 4).

Sobre os níveis de MDA nas mulheres com e sem infecção por HPV em Itaituba, obteve-se maiores níveis naquelas com infecção por HPV (8,02 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 1,54 e 8,05 nmols/ml e níveis mínimos e máximos de 0,57 e 8,31 nmols/ml, em relação àquelas sem infecção por HPV (1,70 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 0,85 e 4,41 nmols/ml e níveis mínimos e máximos de 0,10 e 10,29 nmols/ml. Os níveis de MDA entre aquelas com e sem infecção por HPV mostrou diferença altamente significativa ( $p = 0,0035$ ) (Gráfico 5).

Sobre os níveis de MDA nas mulheres com e sem infecção por HPV em Itaituba, obteve-se maiores níveis naquelas com infecção por HPV (8,02 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 1,54 e 8,05 nmols/ml e níveis mínimos e máximos de 0,57 e 8,31 nmols/ml, em relação àquelas sem infecção por HPV (1,70 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 0,85 e 4,41 nmols/ml e níveis mínimos e máximos de 0,10 e 10,29 nmols/ml. Os níveis de MDA entre aquelas com e sem infecção por HPV mostrou diferença altamente significativa ( $p = 0,0035$ ) (Gráfico 5).

Sobre os níveis de GSH total nas mulheres com e sem infecção por HPV em Itaituba, obteve-se maiores níveis naquelas com infecção por HPV (1,95  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,43 e 2,32  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 0,90 e 4,01 nmols/ml, em relação àquelas sem infecção por HPV (1,80  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,43 e 2,25  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 0,62 e 10,45  $\mu\text{g/ml}$ . Os níveis de GSH total entre aquelas com e sem infecção por HPV mostrou diferença altamente significativa ( $p = 0,6502$ ) (Gráfico 5).

Sobre os níveis de GSSG nas mulheres com e sem infecção por HPV em Itaituba, obteve-se maiores níveis naquelas sem infecção por HPV (1,55  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,29 e 2,29  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 0,51 e 14,23 nmols/ml, em relação àquelas com a infecção por HPV (1,43  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,36 e 1,87  $\mu\text{g/ml}$  e níveis

mínimos e máximos de 1,14 e 3,41  $\mu\text{g/ml}$ . Os níveis entre aquelas com e sem infecção por HPV não mostraram diferença significativa ( $p = 0,5997$ ) (Gráfico 5).

Gráfico 4. Mediana, 1º e 3º quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo de mulheres ribeirinhas das comunidades de Itaituba com e sem LIEBG no estado do Pará, Brasil, 2013 e 2014.

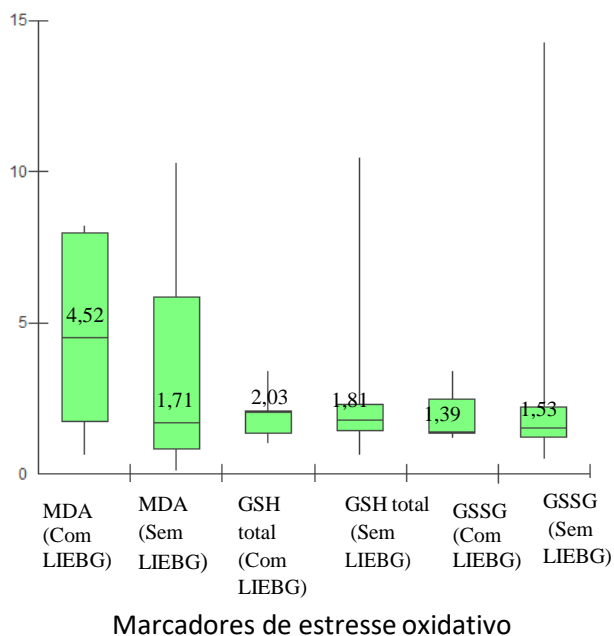
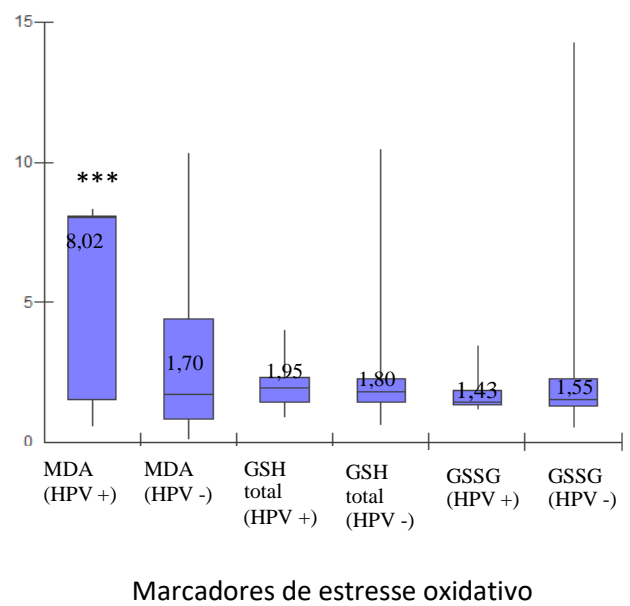


Gráfico 5. Mediana, 1º e 3º quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo de mulheres ribeirinhas das comunidades de Itaituba com e sem HPV no estado do Pará, Brasil, 2013 e 2014.



Fonte: Laboratório de Imunopatologia MT/UFPA; Laboratório de Citopatologia NMT/ UFPA; Laboratório de Toxicologia Humana e Ambiental NMT/ UFPA

Nota: \*\*\* $p < 0,01$  versus níveis de MDA nas mulheres sem HPV (*Mann-Whitney*); n com LIEBG=11; n sem LIEBG= 115; n com HPV = 17; n sem HPV= 109.

Nos gráficos 6 e 7 seguem os valores de mediana, primeiro e terceiro quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo (MDA, GSH total e GSSG) de 68 mulheres ribeirinhas das comunidades de Limoeiro do Ajurú com e sem LIEBG e com e sem infecção por HPV.

A mediana dos níveis de MDA nas ribeirinhas das comunidades de Limoeiro do Ajurú foi superior naquelas sem LIEBG (0,54 nmols/ml), apresentando 1º e 3º quartis de 0,28 e 1,40 nmols/ml com níveis mínimos e máximos de 0,10 e 3,50 nmols/ml, em comparação àquelas com LIEBG (0,23 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 0,21 e 0,26 nmols/ml com níveis mínimos e máximos de 0,20 e 0,30 nmols/ml (Gráfico 6).

A respeito da mediana dos níveis de GSH total nas ribeirinhas das comunidades de Limoeiro do Ajurú, observou-se maior mediana naquelas com LIEBG (5,42 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 4,12 e 5,91 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 2,83 e 6,40 µg/ml, em relação àquelas sem LIEBG (3,80 µg/ml), tendo 1º e 3º quartis de 2,95 e 6,80 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,20 e 17,72 µg/ml (Gráfico 6).

Identificou-se quanto à mediana dos níveis de GSSG nas ribeirinhas das comunidades de Limoeiro do Ajurú, mediana maior nas mulheres com LIEBG (2,71 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 1,00 e 4,38 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,74 e 3,13 µg/ml, em comparação àquelas sem LIEBG (2,20 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 1,72 e 2,92 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,88 e 11,29 µg/ml (Gráfico 6).

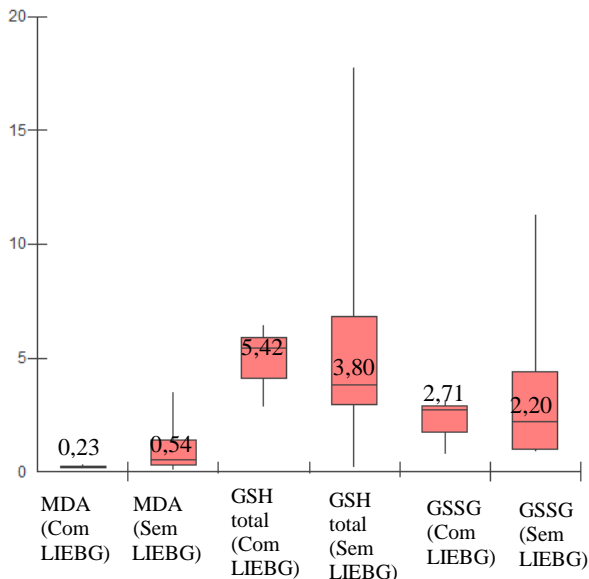
Sobre os níveis de MDA nas mulheres com e sem infecção por HPV em Limoeiro do Ajurú, obteve-se maiores níveis naquelas com infecção por HPV (0,54 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 0,13 e 0,88 nmols/ml e níveis mínimos e máximos de 0,11 e 2,07 nmols/ml, em relação aquelas sem infecção por HPV (0,51 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 0,27 e 1,40 nmols/ml e níveis mínimos e máximos de 0,10 e 3,50 nmols/ml. Os níveis de MDA entre aquelas com e sem infecção por HPV não mostrou diferença significativa ( $p = 0,3131$ ) (Gráfico 7).

Sobre os níveis de GSH total nas mulheres com e sem infecção por HPV em Limoeiro do Ajurú, obteve-se maiores níveis naquelas com infecção por HPV (3,80 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 3,37 e 5,52 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 2,70 e 10,83 nmols/ml, respectivamente, em relação aquelas sem infecção por HPV (3,77 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 2,83 e 6,50 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,20 e 17,72 µg/ml. Os níveis de GSH total entre aquelas com e sem infecção por HPV não mostrou diferença significativa ( $p = 0,7899$ ) (Gráfico 7).

Sobre os níveis de GSSG nas mulheres com e sem infecção por HPV em Limoeiro do Ajurú, obteve-se maiores níveis naquelas com a infecção por HPV (4,10 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 2,80 e 6,35 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,90 e 8,27 nmols/ml, em relação aquelas sem infecção por HPV (1,86 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 0,99 e 3,46 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,74 e 11,29 µg/ml. Os níveis entre aquelas com e sem infecção por HPV não mostraram diferença significativa ( $p = 0,0767$ ) (Gráfico 7).

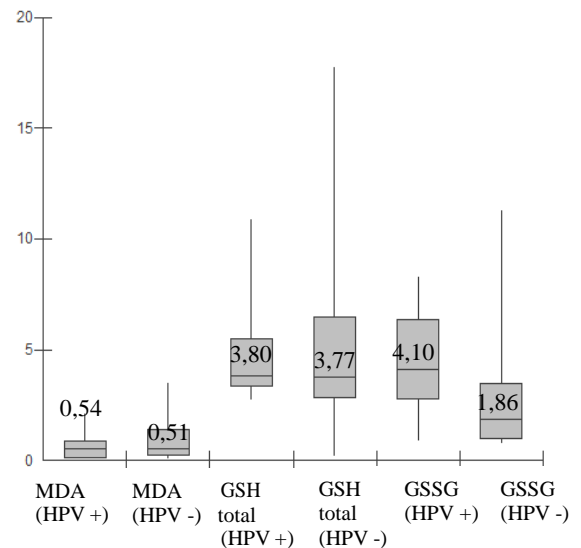


Gráfico 6. Mediana, 1º e 3º quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo de mulheres ribeirinhas das comunidades de Limoeiro do Ajurú com e sem LIEBG no estado do Pará, Brasil, 2013 e 2014.



Marcadores de estresse oxidativo

Gráfico 7. Mediana, 1º e 3º quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo de mulheres ribeirinhas das comunidades de Limoeiro do Ajurú com e sem infecção por HPV no estado do Pará, Brasil, 2013 e 2014.



Marcadores de estresse oxidativo

Fonte: Laboratório de Imunopatologia NMT/UFPA; laboratório de Citopatologia NMT/ UFPA; Laboratório de Toxicologia Humana e Ambiental NMT/ UFPA

Nota: Não houve diferença estatística entre as mulheres com e sem LIEBG e entre aquelas com e sem infecção por HPV –*Mann-Whitney*; n com LIEBG = 3; n sem LIEBG = 65; n com HPV = 8; n sem HPV = 60.

Nos gráficos 8 e 9 segue os valores de mediana, primeiro e terceiro quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo (MDA, GSH total e GSSG) de 43 mulheres ribeirinhas da comunidade de Bragança com e sem LIEBG e com e sem infecção por HPV.

Ressalta – se que apenas uma mulher de Bragança com LIEBG confirmou o DNA-HPV através da PCR.

A mediana dos níveis de MDA nas ribeirinhas da comunidade de Bragança foi superior naquelas sem LIEBG (2,50 nmols/ml), apresentando 1º e 3º quartis de 1,46 e 3,60 nmols/ml com níveis mínimos e máximos de 0,31 e 7,26 nmols/ml, em comparação àquelas com LIEBG (1,42 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 1,20 e 1,82 nmols/ml com níveis mínimos e máximos de 1,08 e 2,50 nmols/ml. A comparação dos níveis de MDA entre as mulheres com e sem LIEBG não mostrou diferença significativa ( $p = 0,1169$ ) (Gráfico 8).

Sobre a mediana dos níveis de GSH total nas ribeirinhas da comunidade de Bragança, observou-se maior mediana naquelas com LIEBG (2,97 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 2,51 e 3,72 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 1,80 e 5,30 µg/ml, em relação àquelas sem LIEBG (1,60 µg/ml), tendo 1º e 3º quartis de 1,08 e 4,42 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,15 e 12,30 µg/ml. A comparação dos níveis de GSH total entre as mulheres com e sem LIEBG não mostrou diferença significativa ( $p = 0,1610$ ) (Gráfico 8).

Verificou-se quanto à mediana dos níveis de GSSG nas ribeirinhas da comunidade de Bragança, mediana maior nas mulheres com LIEBG (1,55 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 1,30 e 1,90 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,72 e 2,80 µg/ml, em comparação àquelas sem LIEBG (1,30 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 0,91 e 1,76 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,06 e 6,10 µg/ml. Não houve diferença estatística nos níveis de GSSG entre as ribeirinhas com e sem LIEBG ( $p = 0,4643$ ) (Gráfico 8).

Quanto aos níveis de MDA nas mulheres com e sem infecção por HPV em Bragança, obteve-se maiores níveis naquelas com infecção por HPV (3,90 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 2,50 e 4,70 nmols/ml e níveis mínimos e máximos de 1,50 e 6,50 nmols/ml, em relação àquelas sem infecção por HPV (2,42 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 1,40 e 3,60 nmols/ml e níveis mínimos e máximos de 0,31 e 7,26 nmols/ml. Os níveis de MDA entre aquelas com e sem infecção por HPV não mostrou diferença significativa ( $p = 0,1610$ ) (Gráfico 9).

Sobre os níveis de GSH total nas mulheres com e sem infecção por HPV em Bragança, obteve-se maiores níveis naquelas com infecção por HPV (8,20 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 3,20 e 8,60 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 1,70 e 11,47 nmols/ml, respectivamente, em relação àquelas sem infecção por HPV (1,47 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 1,04 e 4,07 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,15 e 12,30 µg/ml. Os níveis de GSH total entre aquelas com e sem infecção por HPV mostrou diferença significativa ( $p = 0,0219$ ) (Gráfico 9).

Sobre os níveis de GSSG nas mulheres com e sem infecção por HPV em Bragança, obteve-se maiores níveis naquelas com a infecção por HPV (1,40 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 1,21 e 1,60 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,08 e 6,10 nmols/ml, em relação àquelas sem infecção por HPV (1,30 µg/ml), com 1º e 3º quartis de 0,85 e 1,78 µg/ml e níveis mínimos e máximos de 0,06 e 5,08 µg/ml. Os níveis entre aquelas com e sem infecção por HPV não mostraram diferença significativa ( $p = 0,6908$ ) (Gráfico 9).

Gráfico 8. Mediana, 1º e 3º quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo de mulheres ribeirinhas da comunidade de Bragança com e sem LIEBG no estado do Pará, Brasil, 2013 e 2014.

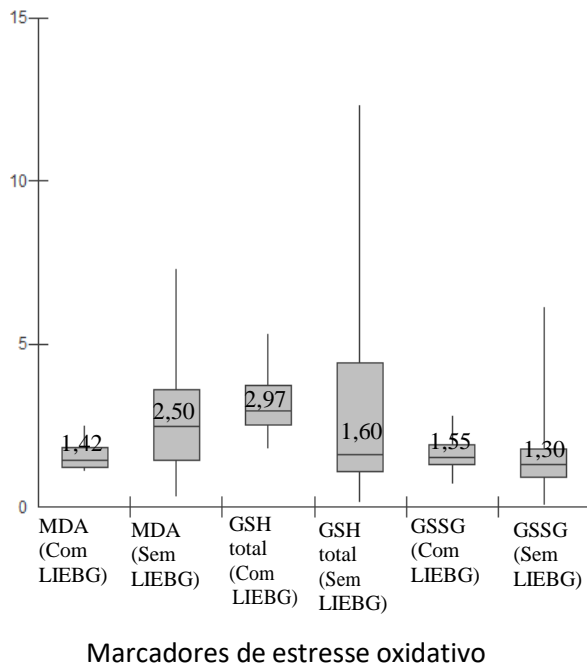
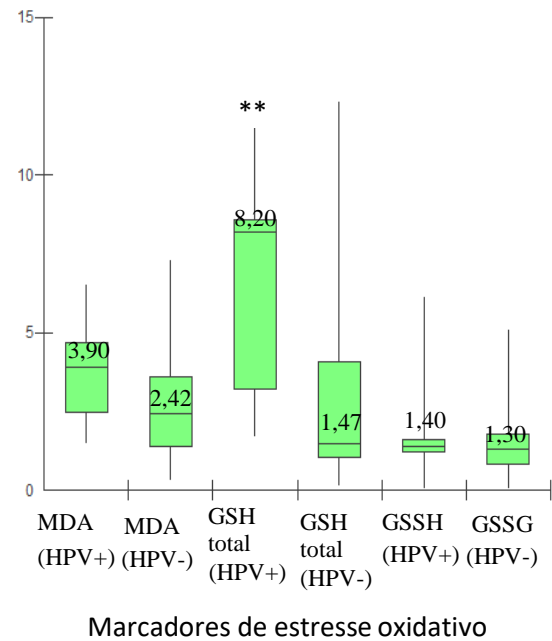


Gráfico 9. Mediana, 1º e 3º quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo de mulheres ribeirinhas da comunidade de Bragança com e sem infecção por HPV no estado do Pará, Brasil, 2013 e 2014.



Fonte: Laboratório de Imunopatologia MT/UFPA; Laboratório de Citopatologia NMT/ UFPA; Laboratório de Toxicologia Humana e Ambiental NMT/ UFPA

Nota: \*\* $p < 0,05$  versus níveis de GSH total nas mulheres sem HPV (*Mann – Whitney*); n com LIEBG=4; n sem LIEBG= 39; n com HPV = 5; n sem HPV= 38.

Nos gráficos 10 e 11 estão demonstrados a mediana, primeiro e terceiro quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo (MDA, GSH total e GSSG) de 237 mulheres ribeirinhas das comunidades de Itaituba, Limoeiro do Ajurú e Bragança com e sem LIEBG e com e sem infecção por HPV.

A mediana dos níveis de MDA foi superior naquelas com LIEBG (1,78 nmols/ml), apresentando 1º e 3º quartis de 1,12 e 4,52 nmols/ml com níveis mínimos e máximos de 0,20 e 8,17 nmols/ml, em comparação àquelas sem LIEBG (1,52 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 0,61 e 3,50 nmols/ml com níveis mínimos e máximos de 0,10 e 10,29 nmols/ml. A comparação dos níveis de MDA entre as mulheres com e sem LIEBG não mostrou diferença significativa ( $p = 0,3770$ ) (Gráfico 10).

Sobre a mediana dos níveis de GSH total, observou-se maior mediana naquelas sem LIEBG (2,17  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,43 e 3,69  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos

de 0,15 e 17,72  $\mu\text{g/ml}$ , em relação àquelas com LIEBG (2,08  $\mu\text{g/ml}$ ), tendo 1º e 3º quartis de 1,76 e 3,10  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 1,00 e 6,40  $\mu\text{g/ml}$ . A comparação dos níveis de GSH total entre as mulheres com e sem LIEBG não mostrou diferença significativa ( $p = 0,9458$ ) (Gráfico 10).

Verificou-se quanto à mediana dos níveis de GSSG mediana maior nas mulheres com LIEBG (1,55  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,36 e 2,77  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 0,72 e 3,41  $\mu\text{g/ml}$ , em comparação àquelas sem LIEBG (1,51  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,19 e 2,60  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 0,06 e 14,23  $\mu\text{g/ml}$ . Não houve diferença estatística nos níveis de GSSG entre as ribeirinhas com e sem LIEBG ( $p = 0,7652$ ) (Gráfico 10).

Quanto aos níveis de MDA nas mulheres com e sem infecção por HPV, obteve-se maiores níveis naquelas com infecção por HPV (3,20 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 0,82 e 8,03 nmols/ml e níveis mínimos e máximos de 0,11 e 8,31 nmols/ml, em relação aquelas sem infecção por HPV (1,52 nmols/ml), com 1º e 3º quartis de 0,61 e 3,31 nmols/ml e níveis mínimos e máximos de 0,10 e 10,29 nmols/ml. Os níveis de MDA entre aquelas com e sem infecção por HPV mostrou diferença significativa ( $p = 0,0298$ ) (Gráfico 11).

Sobre os níveis de GSH total nas mulheres com e sem infecção por HPV, obteve-se maiores níveis naquelas com infecção por HPV (2,80  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,82 e 3,80  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 0,90 e 11,47 nmols/ml, respectivamente, em relação aquelas sem infecção por HPV (2,12  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,41 e 3,57  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 0,15 e 17,72  $\mu\text{g/ml}$ . Os níveis de GSH total entre aquelas com e sem infecção por HPV não mostrou diferença significativa ( $p = 0,1415$ ) (Gráfico 11).

Sobre os níveis de GSSG nas mulheres com e sem infecção por HPV, obteve-se maiores níveis naquelas com a infecção por HPV (1,52  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,33 e 3,10  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 0,08 e 8,27 nmols/ml, em relação aquelas sem infecção por HPV (1,51  $\mu\text{g/ml}$ ), com 1º e 3º quartis de 1,17 e 2,60  $\mu\text{g/ml}$  e níveis mínimos e máximos de 0,06 e 14,23  $\mu\text{g/ml}$ . Os níveis entre aquelas com e sem infecção por HPV não mostraram diferença significativa ( $p = 0,3581$ ) (Gráfico 11)

Gráfico 10. Mediana, 1º e 3º quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo de mulheres ribeirinhas de diferentes regiões com e sem LIEBG no estado do Pará, Brasil, 2013 e 2014.

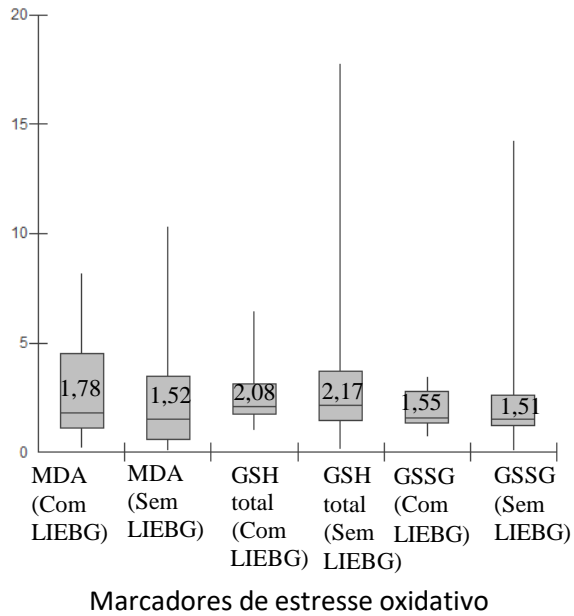
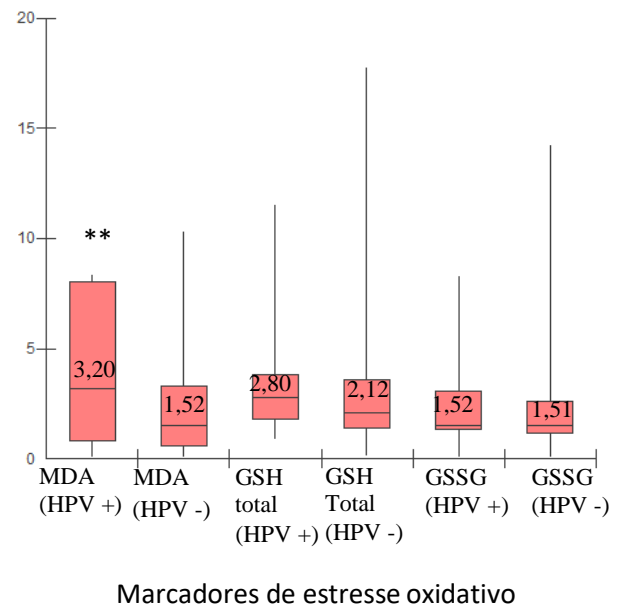


Gráfico 11. Mediana, 1º e 3º quartis e mínimos e máximos de níveis de marcadores do estresse oxidativo de mulheres ribeirinhas de diferentes regiões com e sem infecção por HPV no estado do Pará, Brasil, 2013 e 2014.



Fonte: Laboratório de Imunopatologia MT/UFPA; Laboratório de Citopatologia NMT/ UFPA; Laboratório de Toxicologia Humana e Ambiental NMT/ UFPA

Nota: \*\*p < 0,05 versus níveis MDA mulheres sem HPV (*Mann – Whitney*; n com LIEBG=18; n sem LIEBG=219; n com HPV = 30; n sem HPV= 207).

## 8 DISCUSSÃO

A relação entre o estresse oxidativo e o câncer, especialmente o de colo uterino, tem sido alvo de discussão entre inúmeros pesquisadores, tendo sua relevância no fato das espécies reativas poder contribuir para a gênese de neoplasias malignas, além do principal fator de risco para o câncer do colo uterino, o HPV, parecer induzir ao desequilíbrio entre as espécies reativas e as defesas antioxidantes (CARVALHO, 2007; TOMITA, 2007; MALDONADO, 2008; MARCO, 2013; SILVA; JASIULIONIS, 2014). Por outro lado, ainda são escassos os estudos que envolvam as respostas do estresse oxidativo e o câncer de colo uterino, sendo inédito o estudo dessa associação em populações ribeirinhas da Amazônia, de acordo com as nossas buscas.

As comunidades ribeirinhas pesquisadas demonstraram serem semelhantes em relação às suas características sócio-demográficas, diferindo em alguns poucos aspectos. Identificaram-se nas comunidades estudadas que as mulheres ribeirinhas que mais realizaram o exame preventivo de câncer de colo uterino foram as mulheres jovens, em plena idade reprodutiva. Isso pode ser considerado um fator positivo, pois segundo Brasil (2011b) a faixa etária preconizada para a realização do exame colpocitológico é de 25 a 64 anos de idade, anualmente, e após dois exames anuais consecutivos negativos, a cada três anos. Essa faixa etária foi representada por mais de 70% das mulheres pesquisadas.

Nossos dados foram semelhantes com os dados de Costa *et al.* (2011) cujo estudo com mulheres ribeirinhas no estado do Pará mostrou maior demanda de mulheres jovens. Outros autores apresentaram resultados similares (MONTEIRO, 2009; EDUARDO *et al.*, 2012). As mulheres mais jovens parecem demonstrar mais interesse em realizar o exame preventivo, possivelmente devido a queixas ginecológicas (PINHO *et al.*, 2003; COSTA *et al.*, 2011).

Ressalta-se que a idade tem sido associada com casos de infecção pelo HPV. Mulheres jovens demonstram ter mais exposição a DST's, ao uso inadequado de contraceptivos de barreira, além da imaturidade imunológica sistêmica e cervical (DEL AMO *et al.*, 2005, CAMPOS *et al.*, 2008).

Constatou-se ainda a predominância de mulheres não negras nas comunidades. Outros estudos corroboram com esses resultados (FREDREZI *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2013) Esse evento possivelmente está relacionado à condição socioeconômica e não genética. A menor procura para a realização do exame citopatológico por parte das mulheres negras pode estar associado à falta de conhecimento por parte dessas mulheres acerca da importância do exame preventivo e da infecção pelo HPV (SHIELDS *et al.*, 2004; HACKENHAAR; CESAR; DOMINGUES, 2006).

Sobre o nível de escolaridade, as mulheres mais observadas nas comunidades estudadas foram aquelas com ensino fundamental incompleto, ou seja, com poucos anos de estudo, seguidas por ensino médio completo. Isso demanda grande atenção, haja vista que, alguns estudos têm mostrado a associação da baixa escolaridade relacionada a maiores prevalências e taxas de mortalidade por câncer de colo uterino (THULER, 2008; CALAZAN, LUIZ, FERREIRA, 2008; ZEFERINO, 2008; COSTA, 2011). Outras pesquisas apresentaram resultados similares (COSTA *et al.*, 2011; EDUARDO *et al.*, 2012).

Segundo Parikh, Brennan e Boffeta (2003), o câncer de colo uterino se acentua nas mulheres com condições socioeconômicas menos favorecidas, podendo ter um aumento de cerca de 100% de risco de desenvolver câncer invasivo e de aproximadamente 60% de risco de desenvolver lesões precursoras.

Apesar dos nossos achados, Fernandes *et al.* (2009) afirmam que as mulheres com maior grau de conhecimento tendem a buscar por mais orientações médicas, como a procura pelos serviços de planejamento familiar, e não somente busca prevenir a infecção pelo HPV ou alguma doença. Possivelmente, nossos resultados refletem a realidade da população estudada, onde a maioria possui menor grau de instrução.

Verificou-se que as mulheres de Limoeiro do Ajurú apresentam piores condições econômicas quando comparadas com as comunidades de Itaituba e Bragança, apresentando mais de 70% entre mulheres sem renda e com renda menor que um salário mínimo, seguida pela comunidade de Bragança apresentando cerca de 58%. Realidade diferenciada nas ribeirinhas de Itaituba, as quais apresentaram maior frequência de renda igual ou maior que um salário (44,44%), com diferença altamente significativa em comparação com as comunidades de Limoeiro do Ajurú e Bragança.

Eduardo *et al.* (2012) na sua pesquisa com mulheres do nordeste brasileiro verificaram resultados semelhantes às ribeirinhas de Limoeiro do Ajurú. Por outro lado, Oliveira *et al.* (2013) em seu estudo com mulheres do sul do Brasil encontraram resultados semelhantes às mulheres de Itaituba.

De acordo com IBGE (2010a) o IDH de Limoeiro do Ajurú é de 0,541, enquanto que em Bragança é de 0,600 e Itaituba de 0,6400, sendo que todos apresentam tendência de crescimento nos últimos anos. O IDH de Limoeiro do Ajurú é considerado baixo, ao passo que, o de Bragança e Itaituba são índices médios. Esses dados estão de acordo com os nossos achados.

Borges *et al.* (2012) observaram que a variável renda está relacionado a não realização do exame preventivo. Este fator pode ser associado a uma maior prevalência da

infecção por HPV. Nakagawa *et al.* (2010) encontrou maiores prevalências de lesões precursoras e carcinoma invasivo de colo uterino nas mulheres sem trabalho remunerado.

Acerca do estado civil, as mulheres com união estável e casadas foram as mais prevalentes nas ribeirinhas pesquisadas. Monteiro (2009), Eduardo *et al.* (2012), Oliveira *et al.* (2013) encontraram resultados parecidos.

Stöfler, Nunes e Schneider (2011) sugerem que as mulheres com parceiro fixo expõem-se menos aos mecanismos de contágio da infecção pelo HPV, estando menos sujeitas às lesões pré-invasivas. Fato confirmado pelo resultado de Rama *et al.*, (2008) que encontraram maior prevalência de HPV nas mulheres sem parceiro fixo, tendo forte associação entre a infecção e o número de parceiros. Contudo Nakagawa *et al.* (2010) e Monteiro (2009) encontraram maiores prevalências de lesões precursoras em mulheres casadas, o que pode ser explicado pelo comportamento sexual do parceiro.

Quanto à ocupação, as mulheres ribeirinhas que trabalham fora do lar foram as predominantes, o que pode ser positivo, já que elas possuem algum tipo de remuneração. Contudo, é necessário salientar que, em geral, as mulheres possuem uma jornada de trabalho superior a dos homens, pois culturalmente elas estão condicionadas a cuidar do lar e dos filhos, dessa forma, a jornada de trabalho pode interferir negativamente na busca pelos serviços de saúde (SANTOS; SOUZA, 2013).

Fernandes *et al.* (2009) encontraram resultados divergentes dos nossos, onde a maioria não trabalhava fora de casa. LIMA (2007) identificou que as mulheres que não trabalham fora do lar apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV, estando assim mais sujeita às lesões pré-cancerosas e à carcinogênese do colo uterino. Esse resultado pode ser influenciado pela condição socioeconômica dessas mulheres, já que não apresentam renda, além da falta de informações a respeito do vírus HPV.

É sabido que o câncer de colo uterino é uma doença com progressão lenta, sendo precedido por lesões intraepiteliais escamosas (FERRAZ, SANTOS, DISCACCIATI, 2012). Dentre essas lesões, as de baixo grau tem uma tendência maior de regressão do que as de alto grau, embora todas possam tanto regredir como prosseguir para o câncer de colo uterino (IARC, 2007). Neste estudo, as mulheres pesquisadas não apresentaram LIEAG. Quanto às LIEBGs, as mulheres ribeirinhas de Bragança apresentaram maiores prevalências, seguidas pelas de Itaituba e Limoeiro do Ajurú.

Ainda são necessários mais estudos em que se avaliem o que pode estar influenciando a prevalência de LIEBG em Bragança. Todavia, tem-se encontrado em uma parcela relevante da população da comunidade estudada de Bragança, níveis de mercúrio acima do limite



aceito pela OMS para a exposição mercurial em humanos (AMARO, 2014). O mercúrio é uma substância tóxica capaz de acarretar sérios efeitos sobre o organismo humano, como déficits neurosensoriais (SÁ *et al.*, 2006) e genotoxicidade (responsável pelo surgimento de cânceres) (GROTTO *et al.* 2009).

Neste sentido, a comunidade de Bragança pode estar sofrendo exposição mercurial através do ar, em função da alta volatilidade deste elemento, tendo na atmosfera sua principal via de transporte, o que pode ter influenciado a prevalência da LIEBG encontrada nessa localidade (WASSERMAN; HACON; WASSERMAN, 2001). De acordo com o Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais -INPE (2015) Bragança apresenta expressivos focos de queimadas, o que demanda atenção, pois, incêndios florestais são capazes de lançar o mercúrio presente no solo e na biomassa vegetal na atmosfera. Essa fonte mercurial pode ocorrer em áreas mesmo com ausência de atividade mineradora.

A prevalência de LIEBG em Itaituba pode ser explicada pela dificuldade das mulheres dessa região realizar o exame preventivo desenvolvido na área urbana desse município, dada a dificuldade do transporte fluvial. Além disso, estudos tem mostrado que essa população vem sendo submetida à exposição ao mercúrio, através do consumo de pescados contaminados por metilmercúrio (KHOURY *et al.*, 2013; CORVELO *et al.*, 2014).

Destaca-se que Duarte *et al.* (2010) identificaram prevalência de 16,46% de LIEBG, superior aos nossos achados, enquanto que Costa *et al.* (2011) encontraram prevalência de 3,84% de LIEBG, similar ao encontrado nas mulheres ribeirinhas de Limoeiro do Ajurú. Ambos os autores estudaram populações ribeirinhas. É provável que essa diferença e semelhança nas prevalências de LIEBG ocorra em virtude dos aspectos genéticos das populações, além dos fatores ambientais de cada comunidade.

Salienta-se ainda que, dada a relevância da associação da infecção pelo HPV com o câncer de colo uterino, torna-se importante avaliar a prevalência desse vírus em populações ribeirinhas. Nossa pesquisa encontrou prevalências de 13,49% nas ribeirinhas de Itaituba, 11,76% nas de Limoeiro do Ajurú e 11,62% nas de Bragança, não havendo diferença estatística entre as mulheres das comunidades pesquisadas. Nossos achados estão de acordo com WHO (2015) que relata a prevalência de HPV, confirmada através de teste de biologia molecular, em mulheres com citologia normal no Brasil em torno de 2,3% a 35%.

A prevalência de HPV superior em Itaituba pode estar relacionada aos mesmos fatores que tem influenciado nas prevalências das LIEBGs – distribuição geográfica, demandando na dificuldade de acesso aos serviços de saúde e a exposição mercurial. Ressalta-se que a

exposição ao mercúrio pode acarretar o aumento do estresse oxidativo, que por sua vez contribui para a persistência do HPV.

Costa *et al.* (2011, p.21) destaca que as comunidades ribeirinhas são, em grande parte, “distantes dos grandes centros urbanos, característica que as protege de comportamentos de risco para DSTs, mais presentes na zona urbana. No entanto, a carência de serviços de atenção à saúde próxima a essas comunidades não estimula a realização de exames preventivos”.

Adicionalmente, Duarte *et al.* (2010) identificou a prevalência de 11,4% em mulheres ribeirinhas do município de Abaetetuba, no estado do Pará. Pinto, Fuzii e Quaresma (2011) encontraram 14,2% em mulheres de Tucuruí. Resultado semelhante foi encontrado por Brito, Martins e Menezes (2002), que identificaram prevalência de 12,24% de HPV em índias Parakanã da Amazônia brasileira. Nossos resultados parecem estar dentro do perfil de prevalência encontrado em populações não urbanas da Amazônia.

Porém, em estudos realizados por Soares *et al.* (2003) em zona rural do nordeste do Brasil, foi encontrada positividade para o HPV de 26%, todavia, não foi utilizada técnicas moleculares de diagnóstico do HPV.

Outros estudos com população urbana identificaram prevalências superiores, como o de Oliveira *et al.*, (2013), que encontraram prevalência de 18,2% em mulheres do sul do Brasil, Trottier *et al.*, (2006) e Rama *et al.*, (2006) que encontraram 16,8% e 17,8%, respectivamente, em mulheres de São Paulo, e Pinto, Fuzii e Quaresma (2011) que encontrou 15% em mulheres da área urbana da Amazônia brasileira.

Fernandes *et al.* (2009) identificaram que a população da zona rural apresenta menor conhecimento acerca da importância do exame Papanicolaou. Esse resultado sugere que essa população sofreria maiores riscos de desenvolver o câncer de colo uterino do que a população da zona urbana.

Adicionalmente, o estresse oxidativo, resultado da relação entre os antioxidantes e os radicais livres, tem sido considerado um fator relevante para a carcinogênese de colo uterino (MARCO, 2013), o qual agindo em conjunto com a infecção pelo HPV que também é genotóxico e capaz de induzir a liberação de oxidantes na circulação, aumenta de forma significativa as chances de progressão para o câncer de colo de útero.

Os níveis do oxidante MDA diferiram entre as comunidades estudadas. Identificaram-se menores níveis nas mulheres de Limoeiro do Ajurú, com diferença significativa em comparação às mulheres de Bragança e Itaituba. Os maiores níveis de MDA em Bragança e Itaituba podem ser justificados pelos fatores ambientais, como a exposição da população

dessas localidades a substâncias nocivas como o mercúrio. Apesar de Bragança não ter histórico de garimpo, tem-se encontrado níveis relevantes dessa substância em uma parcela importante dessa população, como assinalado anteriormente (AMARO, 2014).

Ainda segundo Valentine (2012), os efeitos tóxicos do mercúrio podem estar relacionados com uma modulação dietética através do consumo de antioxidantes, bem como a sazonalidade de cada região e as variáveis de caráter social e demográfico que parecem influenciar nos hábitos alimentares das populações.

Amaro (2014), a qual usou a metodologia para análise dos níveis de MDA semelhante à usada neste estudo, encontrou níveis médios de MDA em ribeirinhos da comunidade de Bragança de 3,1 nmol/ml, semelhante aos nossos achados nessa população que foram 2,82 nmol/ml. Por outro lado, os níveis de MDA em comunidades de Itaituba foram inferiores aos nossos. Salienta-se que, Amaro estudou homens e mulheres, enquanto em nosso estudo investigou-se apenas mulheres.

É importante ressaltar que durante as nossas pesquisas percebemos que a maioria dos autores utilizou metodologias divergentes da usada neste estudo para a análise do estresse oxidativo, o que dificultou maiores comparações dos níveis dos marcadores oxidativos e antioxidantes.

Segundo França *et al.* (2013) e Mendonça, Carioca e Maia (2014) o método de determinação da concentração de MDA, por meio das substâncias reativas ao TBARS, é um teste inespecífico, o qual pode sofrer interferências de inúmeras substâncias como açúcares, aminoácidos e bilirrubina. Todavia, é um método de baixo custo e fácil execução, sendo por isso amplamente utilizado. Tem sido considerado um marcador importante para a avaliação da lipoperoxidação de membranas celulares frente ao estresse oxidativo.

Antunes *et al.* (2008, p.280) destaca que “os valores de referência para os níveis de MDA total relatados na literatura apresentam grande variabilidade, estando relacionados com as condições experimentais utilizadas nos diferentes ensaios”.

Mendonça, Carioca e Maia (2014) identificaram que indivíduos com neoplasia têm maiores concentrações de marcadores oxidantes, sendo o MDA um marcador relevante de gravidade do câncer. Além disso, o MDA tem sido apontado como um candidato potencial para ser escolhido como um biomarcador geral de lesão oxidativa em plasma (VASCONCELOS *et al.*, 2007).

A respeito dos níveis de MDA nas mulheres de Itaituba com e sem LIEBG, apesar de não se observar diferença estatística, descritivamente verificou-se maiores níveis nas ribeirinhas com LIEBG, o que pode ter ocorrido em virtude da neoplasia em si, já que de

acordo com Maldonado (2008), a neoplasia maligna é capaz de liberar radicais livres na circulação. Similarmente, ao analisar as 327 mulheres estudadas nas comunidades de Itaituba, Limoeiro do Ajurú e Bragança, identificou-se maiores níveis de MDA naquelas com LIEBG em relação às sem lesão.

Em mulheres de Limoeiro do Ajurú e Bragança, os níveis foram superiores nas mulheres sem LIEBG, sem diferença estatística entre aquelas com e sem lesão, o que pode ser explicado por outros fatores, como a genética, sedentarismo, dentre outros. Valentini (2012) destaca que a dinâmica nas concentrações sanguíneas de metais essenciais, carotenoides e vitamina E e alguns outros nutrientes diverge durante os períodos do ano, em virtude da frequência alimentar e disponibilidade dos alimentos, o que pode influenciar nos marcadores de estresse oxidativo.

Maldonado (2008) identificou níveis mais elevados de MDA nas mulheres com neoplasia intraepitelial uterina de alto grau de origem escamosas não tratadas em relação àquelas que já tinham iniciado o tratamento para o câncer. Gonçalves *et al.*, (2005) ao avaliar os marcadores de estresse oxidativo na evolução do câncer de colo uterino, encontraram concentrações 2 a 3 vezes maior nos níveis de TBARS nos eritrócitos de pacientes tanto com lesões intra-epiteliais escamosa de baixo e alto grau como naquelas com câncer de colo uterino. Além disso, Nirmala e Narendhirakannan (2011) encontraram níveis médios de MDA mais elevados nos pacientes com câncer de colo uterino em relação ao grupo sem câncer.

Verificou-se que em diferentes cânceres podem ser visualizados elevados níveis de MDA. Mendonça, Carioca e Maia (2014) e Marakala, Malathi e Shivashankara (2012) encontraram, respectivamente, níveis de MDA superiores nos pacientes com câncer colorretal e câncer de orofaringe em comparação com aqueles sem câncer.

A respeito dos níveis de MDA nas mulheres ribeirinhas com e sem infecção por HPV verificou-se concentrações mais elevadas naquelas com a infecção pelo vírus, em todas as comunidades estudadas, tendo diferença significativa entre aquelas com e sem a infecção pelo HPV somente em Itaituba, o que pode ter ocorrido em virtude da amostra ter sido maior nessa região. Da mesma forma, ao comparar as concentrações de MDA das 327 mulheres ribeirinhas pesquisadas, foram identificados maiores níveis naquelas com a infecção pelo vírus, apresentando diferença estatística entre as mulheres com e sem infecção.

O aumento dos níveis de MDA pode ter ocorrido em virtude do HPV ser capaz de suscitar o desbalanço das EROs, induzindo o estresse oxidativo. Além disso, evidências epidemiológicas, clínicas e dados bioquímicos iniciais apontam que a infecção viral e o

estabelecimento da persistência da infecção são potencializados pelas espécies reativas (MARCO, 2013).

Cokluk *et al.*, (2015) em seu estudo acerca do estresse oxidativo em mulheres com verrugas genitais encontraram níveis significativamente maiores de MDA no soro sanguíneo das pacientes com verrugas, causadas por HPV. Ademais, Williams *et al.* (2014) identificaram em sua pesquisa, que a expressão do oncogene viral E6 aumentou os níveis de EROs tanto nas células HPV positiva como naquelas HPV negativas. Esse aumento, por sua vez, levou a maiores danos no DNA da célula hospedeira. Acredita-se que esse aumento das EROs pode ser devido a uma diminuição das defesas antioxidantes, já que a expressão de E6 levou a diminuição das concentrações de SOD e GSH-Px.

Destaca-se ainda, que alguns fatores de risco como o fumo pode induzir o estresse oxidativo com maior força nas células cancerosas do colo uterino e HPV positivos (MOKTAR *et al.*, 2011).

Sobre os níveis de GSH total (GSH e GSSG), verificaram-se níveis mais elevados em Limoeiro do Ajurú, com diferença estatística em comparação à Itaituba e Bragança. Nesse caso, a GSH total parece estar expressando uma resposta oxidativa, pela elevada concentração de GSSG nas mulheres dessa localidade. Os menores níveis de GSH total e GSSG em Itaituba e Bragança podem estar sendo influenciados pela alimentação. Dentre os hábitos alimentares das populações dessas regiões está o peixe, no qual pode ser encontrado inúmeros antioxidantes, como o zinco, ferro, a vitamina B12 e o selênio (ANGELIS, 2001). Em especial, o selênio é um mineral antioxidante capaz de detoxificar o organismo contra metais tóxicos, como o mercúrio (ROCHA, 2015).

Adicionalmente, a GSH, antioxidante abrangido pela GSH total, pode ser regulado pela dieta e estado nutricional. A regulação pela dieta foi evidenciado em estudos onde a concentração hepática da GSH durante os períodos de jejum era baixa, em ratos alimentados com baixos teores de proteínas ou dietas deficientes em aminoácidos sulfurados. O nível de GSH aumentou quando os animais foram realimentados ou quando receberam dietas com aminoácidos sulfurados. Estes achados foram confirmados posteriormente, quando a concentração hepática de GSH diminuiu em animais alimentados com dieta contendo entre 4 e 7,5% de proteínas em comparação com ratos com dietas normoprotéicas (15%) (BRAY, TAYLOR, 1993; VANNUCCHI *et al.*, 1998). Assim sugere-se que as mulheres de Limoeiro do Ajurú tem apresentado uma dieta com baixos teores de proteínas ou deficientes em aminoácidos sulfurados.

Amaro (2014) encontrou níveis médios semelhantes aos nossos de GSH total e GSSG em comunidades de Itaituba e Bragança, o que era esperado, já que foram estudadas as mesmas comunidades.

Sabe-se que a GSSG, gerada pela oxidação da GSH com o apoio da enzima GSH-Px, é uma manifestação tóxica do estresse oxidativo, sendo sua concentração um indicador importante de funcionalidade celular e sua alteração associada a diversas patologias (VULCANO, SORACI, TAPIA, 2013).

A respeito dos níveis de GSH total e GSSG nas mulheres com e sem LIEBG, notou-se concentrações superiores nas ribeirinhas de Limoeiro do Ajurú e Bragança com LIEBG. Em Itaituba as mulheres com LIEBG apresentaram maiores níveis de GSH total e menores de GSSG. Os marcadores oxidativos superiores de GSH total e GSSG nas mulheres de Limoeiro do Ajurú e Bragança estão de acordo com a literatura, os quais descrevem o aumento das substâncias oxidantes na circulação dos pacientes com neoplasia maligna, apesar das mulheres desse estudo apresentarem lesões precursoras ou pré-malignas (BEEVI, RASHEED, GEETHA *et al.*, 2007; MALDONADO, 2008; MARAKALA, MALATHI, SHIVASHANKARA, 2012; MENDONÇA, CARIOCA E MAIA, 2014).

Sobre os níveis de GSH total e GSSG nas mulheres com LIEBG em Itaituba, pode estar ocorrendo uma ação das defesas antioxidantes, como a GSH, o que estaria gerando o aumento da GSH total nessas mulheres e a diminuição da GSSG, a fim de combater a neoplasia. Maldonado (2008) encontrou níveis mais elevados de catalase e GSH nas mulheres com LIEAG que não haviam iniciado tratamento em relação àquelas que já tinham começado. Beevi, Rasheed e Geetha (2007) acharam resultados semelhantes ao identificar níveis de glutathione S-Transferase (GST) mais elevados em mulheres com carcinoma de colo uterino em relação ao grupo controle. Carrero *et al.* (2009) identificaram resultados similares.

Além disso, a GSH-Px é um antioxidante relevante que não foi dosado neste estudo e que poderia contribuir para o entendimento das atividades oxidantes em mulheres de Itaituba com lesões pré-malignas no colo uterino. Esta enzima importante no ciclo glutathione, a qual participa na transformação da GSH em GSSG. Seus níveis diminuídos sugerem uma alta exposição a metais, entre eles o mercúrio. Assim, os níveis inferiores de GSSG em Itaituba podem estar sendo influenciados pela alta exposição das mulheres dessa localidade ao mercúrio (AMARO, 2014).

Ao comparar os níveis de GSH total e GSSG das 237 mulheres pesquisadas, verificou-se que aquelas com LIEBG tiveram níveis superiores de GSSG e inferiores de GSH total, o que

pode ser explicado pelo fato das substâncias oxidantes serem maiores naqueles com neoplasias malignas, o que estaria influenciando no aumento dos níveis de GSSG, além dos antioxidantes, a exemplo da GSH, se mostrarem diminuídos nos pacientes com câncer, o que pode estar induzindo os menores níveis de GSH total.

Nirmala e Narendhirakannan (2011) observaram que antioxidantes como a SOD, GPx, e GSH no eritrócito e plasma foram significativamente mais baixas em pacientes com cancro do colo do útero, bem como os níveis de GST e vitaminas E e C no plasma e os níveis da enzima catalase nos eritrócitos, enquanto que os níveis do oxidante MDA foram mais elevados nesses pacientes. Outros autores identificaram achados similares, demonstrando o aumento de oxidantes e a diminuição de antioxidantes na presença de uma neoplasia maligna (KIM *et al.*, 2004; MILA – KIERZENKOWSKA *et al.*, 2004).

Ressalta-se que vários estudos têm demonstrado uma diminuição nas três principais enzimas antioxidantes: superóxido dismutase, catalase e GSH-Px em pacientes com câncer de colo de útero (MANJU, KALAIVANI, NALINI, 2002; LOOI *et al.*, 2008; SRIVASTAVA *et al.*, 2009).

Thomson *et al.* (2008) constataram que as variações das concentrações de selênio, o qual pode ser influenciado pela dieta alimentar, podem interferir na atividade da enzima GSH-Px, o que pode intervir na oxidação da GSH a GSSG.

No tocante às concentrações de GSH total e GSSG nas mulheres ribeirinhas com e sem infecção por HPV notou-se maiores níveis naquelas com a infecção em todas as comunidades estudadas, com diferença estatística naquelas de Bragança, resultado similar obteve-se ao analisar as 327 mulheres pesquisadas. Percebe-se novamente que a GSH total está expressando uma resposta oxidativa. Esse resultado pode ser justificado pela indução do estresse oxidativo a partir do vírus, como assinalado anteriormente (MARCO, 2013; SILVA, JASIULIONIS, 2014). Ademais, segundo Williams *et al.* (2014) a geração do estresse oxidativo durante uma infecção viral é uma ocorrência comum durante a resposta inflamatória, em virtude da liberação de EROs a partir de neutrófilos e macrófagos.

Williams *et al.*, (2011) infere que a inflamação, conhecido cofator para a carcinogênese cervical, fornece danos no DNA necessários para a integração do HPV, o qual leva a instabilidade cromossômica e câncer, que agindo em conjunto com o estresse oxidativo favorecem consideravelmente o desenvolvimento do câncer de colo uterino.

Boisio *et al.*, (1990) constataram que as pacientes com a infecção por HPV apresentam menores teores de GSH e maiores de GSSG, o que está de acordo com os nossos achados,

onde encontramos a sugestão de uma resposta oxidativa nas mulheres com a infecção pelo HPV. Kwasniewska , Tukendorf e Semczuk (1995) verificaram resultados parecidos.



## 9 CONCLUSÃO

As mulheres das comunidades ribeirinhas de Itaituba, Limoeiro do Ajurú e Bragança mostraram-se semelhantes em suas características sociodemográficas, com exceção da renda, onde as mulheres de Limoeiro do Ajurú apresentaram menores condições econômicas.

Não foram encontradas mulheres com LIEAG nas comunidades estudadas. A prevalência da LIEBG foi superior em Bragança, enquanto que a infecção por HPV foi mais prevalente em Itaituba.

As prevalências do HPV demonstraram estar dentro do perfil de prevalência encontrado em populações não urbanas da Amazônia.

Os níveis de MDA foram superiores naquelas com a infecção por HPV em todas as comunidades estudadas.

Nas localidades de Limoeiro do Ajurú e Bragança as concentrações de GSH total e GSSG apresentaram-se elevadas sugerindo a expressão de uma resposta oxidativa nas mulheres com lesões pré-malignas de baixo grau do colo uterino e HPV. Enquanto que nas mulheres com LIEBG e HPV de Itaituba os níveis de GSH total foram superiores aos teores de GSSG, sugerindo a resposta antioxidante da GSH.

Ao analisar as comunidades de forma conjunta as concentrações de MDA foram superiores naquelas com a infecção por HPV e LIEBG. De forma semelhante os teores de GSSG foram mais elevados nas mulheres com LIEBG e HPV. No entanto, naquelas HPV positivo foi expressa uma resposta oxidativa, enquanto que as mulheres com LIEBG foi expresso uma resposta antioxidante.

Destaca-se que a principal limitação desse estudo foi o tamanho amostral, o que está relacionado à dificuldade de acesso às comunidades ribeirinhas estudadas.

Sendo este o primeiro trabalho em que se investigam respostas do estresse oxidativo associados a lesões pré-malignas do câncer de colo de útero e a infecção pelo HPV em populações ribeirinhas da Amazônia, cujos resultados mostraram associação significativa entre respostas oxidativas e a infecção pelo HPV, tornam-se relevantes estudos em que se investiguem os principais fatores que influenciam as respostas do estresse oxidativo nessa população.

## REFERÊNCIAS

- AIDÉ, S.; ALMEIDA, G.; VAL, I.; VESPA JUNIOR, N.; CAMPANER, A. B. Neoplasia Intraepitelial Cervical. **DST – J. Bras. Doenças Sex. Transm.**, Rio de Janeiro, v.21, n.4, p. 166-170, 2009.
- AMARO, C.S.O. **Marcadores oxidantes e antioxidantes em populações expostas ao mercúrio em diferentes regiões geográficas do estado do Pará, Amazônia Brasileira.** Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Pará. 2014.
- ANDERSON, M.E. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. **Methods Enzymol**, v.113, p.548-555. 1985.
- ANGELIS, R.C. **Importância de alimentos vegetais na proteção da saúde.** São Paulo, 2001.
- ANTUNES, M. V.; LAZZARETTI C.; GAMARO, G. D.; LINDEN, R. Estudo pré-analítico e de validação para determinação de malondialdeído em plasma humano por cromatografia líquida de alta eficiência, após derivatização com 2,4-dinitrofenilhidrazina. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.44, n. 2, abr./jun.,2008.
- AYRES, M. **Elementos de Bioestatística- Seiva do Açaizeiro.** 5 ed. 2011.522p.
- BARRET, S.M.D. **Antioxidantes e outros fitoquímicos: perspectiva científica atual.** 2004. Disponível em: <http://www.geocities.com/quackwatch/antioxidantes.html>. Acesso em: 30 jan. 2015.
- BECKMAN, K.B.; AMES, B.N. Oxidative decay of DNA. **J. Biol. Chem.**, v.272, p.19633-19636, 1997.
- BEEVI, S.S.; RASHEED, M.H.; GEETHA, A. Evidence of oxidative and nitrosative stress in patients with cervical squamous cell carcinoma. **Clin.Chim.Acta.** v.375, p.119-123, 2007.
- BERNARD, H.U.; CHAN, S.Y.; MANOS, M.M.; ONG, C.K.; VILLA, L.L.; DELIUS, H.; PEYTON, C.L.; BAUER, H.M.; WHEELER, C.M. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. **J. Infect. Dis.**, Nov., v.170, n.5, p.1077-1085, 1994.
- BLOCK, M.D.; JEROME, B.; SETEVEN, M.S. Clinical evidence supporting cancer risk reduction with antioxidants and implications for diet supplementation. **The journal of the American Nutraceutical Association: JANA**; v.3, p. 6-16. 2000.
- BLOKHINA, O; VIROLAINEN, E; FAGERSTEDT, K.V. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. **Ann. Bot.**v.91, p.179-194, 2003.
- BOISIO, M.L.; MERLO, F.; MARTINES, H.; ESPOSITO, M. Blood levels of reduced and oxidized glutathione in malignant and non-malignant human colorectal lesions. **Eur J Cancer**, v, 26, n.2, p. 89-91, 1990.

BORGES, M.F.S.O.; DOTTO, L.M.G.; KOIFMAN, R.J.; CUNHA, M.A.; MUNIZ, P.T. Prevalência do exame preventivo de câncer do colo do útero em Rio Branco, Acre, Brasil, e fatores associados à não-realização do exame. **Cad. Saúde Pública.**, v.28, n.6,p.1156-1166. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama.** –Brasília: Ministério da Saúde, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde.** - Rio de Janeiro: INCA, 2006b. 65 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. **Plano de ação para redução da incidência e mortalidade por câncer do colo do útero: sumário executivo.** Rio de Janeiro: INCA, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer.** Rio de Janeiro: INCA, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Diretrizes para o rastreamento do câncer de colo do útero.** Rio de Janeiro: INCA, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais.** 3 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012b. 23 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama.** 2. ed. Brasília : MS, 2013. 124p. (Cadernos de Atenção Básica, n. 13).

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2015.

BRAY, T. M.; TAYLOR, C. G. Tissue glutathione, nutrition and oxidative stress. **Can. J. Pharmacol.**, v.71, 746-751, 1993.

BRITO, E.B.; MARTINS, S.J.; MENEZES, R.C. Human papillomaviruses in Amerindian women from Brazilian Amazonia. **Epidemiol. Infect.** Jun, v.128, n.3, p.485-489, 2002.

BURD, E.M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clin Microbiol Rev.**, v.16, n.1, p.1-17. 2003.

CALAZAN, C.; LUIZ, R.R.; FERREIRA, I. O diagnóstico do câncer de colo uterino invasor em um centro de referência brasileiro: Tendência temporal e potenciais fatores relacionados. **Rev. Bras. Cancerol.**, v.54, n.4, p. 325-331. 2008.

CAMPOS, A. C. C.; FREITAS-JÚNIOR, R.; POLETTO, K. Q.; GOULART, E. F.; RIBEIRO, L. F. J.; PAULINELLI, R. R.; REIS, C. Fatores de risco associados às alterações celulares induzidas pelo papilomavírus humano no colo uterino. **Rev. Ciênc. Méd.**, v.17, n.3-6, p.133-140, maio/dez., 2008.

CARVALHO, C.R.N. **Polimorfismos da proteína p53, das glutatona s-transferases e o papilomavírus humano no adenocarcinoma do colo uterino.** Tese de doutorado. Universidade Federal de São Paulo. 103 p.2007.

CARRERO, Y.; CALLEJAS, D.; ALAÑA F.; SILVA C.; MINDIOLA R.; MOSQUERA J. Increased Vascular Endothelial Growth Factor Expression, CD3-Positive Cell Infiltration, and Oxidative Stress in Premalignant Lesions of the Cervix. **Cancer**, v.115, p.3680 – 3688, 2009.

CASTLE, P.E., GIULIANO, A.R. Chapter 4: genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients – assessing their roles as human papillomavirus cofactors. **J Natl Cancer Inst Monogr**, v.31, p.29-34, 2003.

CERUTTI, P.A. Oxidant stress and carcinogenesis. **Eur J Clin Invest.**; v.21, n.1-5. 1991.

COKLUK, E.; SEKEROGLU, M.R.; ASLAN, M.; BALAHOROGLU, R.; BILGILI, S.G.; HUYUT, Z. Determining oxidant and antioxidant status in patients with genital warts. **Redox Rep**, v.20, n.5, p.210-214, 2015.

COOKE, M.S.; EVAS, M.D.; DIZDAROGLU, M.; LUNEC, J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation and disease. **FASEB J.** v.17, p.1195 – 1214, 2003.

CORVELO, T.C.O.; OLIVEIRA, É.A.F.; PARIJÓS, A.M.; OLIVEIRA, C.S.B.; LOIOLA, R.S.P.; ARAÚJO, A.A.; COSTA, C.A.; SILVEIRA, L.C.L.; PINHEIRO, M.C.N. Monitoring Mercury Exposure in Reproductive Aged Women Inhabiting the Tapajó's River Basin, Amazon. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 92, n. 5, 2014.

COSTA, J. H.G.; SOUZA, I.R.A.; SANTOS, E.J.A.; PRAZERES, B.A.P.; ANDRADE, M.L.; MELO, M.F.C.; TSUTSUMI, M.Y.; SOUSA, M.S. Prevenção do câncer de colo do útero em comunidades ribeirinhas atendidas pelo Programa Luz na Amazônia, Estado do Pará, Brasil. **Rev. Pan-Amaz Saúde**, v.2, n.4, p.17-22, 2011.

DEBY, C.; PINCEMAIL, J. Toxicidade do oxigênio, radicais livres e meios de defesa. **Presse Médicale**, v. 15, p. 1468-1474, 1986.

DEL AMO, J.; GONZÁLEZ, C.; LOSANA, J.; CLAVO, P.; MUÑOZ, L.; BALLESTEROS, J.; GARCÍA-SAIZ, A.; BELZA, M.J.; ORTIZ, M.; MENÉNDEZ, B.; DEL ROMERO, J.;

BOLUMAR, F. Influence of age and geographical origin in the prevalence of high risk human papillomavirus in migrant female sex workers in Spain. **Sex Transm Infect.**; v.81, n.1, p.79-84. 2005.

DHILLON, A.S.; HAGAN, S.; RATH, O.; KOLCH, W. MAP kinase signalling pathways in cancer. **Oncogene**, v. 26, n22. 2007.

DUARTE, D.V.; BRITO, E.B.; CANTO, A.S.S.; ISHIKAWA, E.A.Y.; PINHEIRO, J.G.; COSTA, J.H.G.; et al. Frequência e genotipagem do Papilomavírus Humano em mulheres de comunidades ribeirinhas do Município de Abaetetuba, Pará, Brasil. **Rev.Pan-Amaz Saúde**.v.1, n.3, p.75-82. 2010.

EDUARDO, K.G.T.; MOURA, E.R.F.; NOGUEIRA, P.S.F.; COSTA, C.B.J.S.; PINHEIRO, A.K.B.; SILVA, R.M. Conhecimento e mudanças de comportamento de mulheres junto a fatores de risco para Câncer de colo uterino. **Revista da rede de enfermagem do nordeste**, v. 13, n.5, p.1045-55, 2012.

FELIPPE JÚNIOR.J. Metabolismo das Células Cancerosas: a drástica queda do GSH e o aumento da oxidação intracelular provoca parada da proliferação celular maligna, aumento da apoptose e antiangiogênese tumoral. **Revista Eletrônica da Associação Brasileira de Medicina Biomolecular**. 2004. Disponível em <http://www.medicinabiomolecular.com.br>. Acesso em: 30 jan.2015.

FERNANDES, J.V.; RODRIGUES, S. H. L.; COSTA, Y. G. A. S.; SILVA, L. C. M.; BRITO, A. M. L.; AZEVEDO, J. W. V.; NASCIMENTO, E. D.; AZEVEDO, P. R. M.; FERNANDES, T. A. A. M. Conhecimentos, atitudes e prática do exame de Papanicolaou por mulheres, Nordeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 5, p. 851-858. 2009.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa estresse oxidativo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.43, n.1, p.61-68, 1997.

FERRAZ, L.C.; SANTOS, A. B. R.; DISCACCIATI, M. G. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **J Health Sci. Inst.**, v.30, n.2, p.107-111. 2012.

FONSECA, F. V.; TOMASICH, F. D. S.; JUNG, J. E. Neoplasia intraepitelial cervical: da etiopatogenia ao desempenho da tecnologia no rastreamento e no seguimento. **DST - J bras Doenças Sex. Transm.**, v.24, n.1, p.53-61.2012.

FONSECA, R.T. **Efeitos do exercício físico e do extrato de soja no perfil lipídico, no estresse oxidativo e na aterosclerose em camundongos deficientes do gene para o receptor LDL**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.

FRANÇA, B. K.; ALVES, M. R. M.; SOUTO, F. M. S.; TIZIANE, L.; BOAVENTURA, R. F.; GUIMARÃES, A.; ALVES JR, A. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. **GE J. Port. Gastroenterol**, v.20, n.5, p.199-206, 2013.

FREDRIZZI, E. N.; SCHLUP, C.G; MENEZES, M. E.; CAMPOS, O. M. Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres de Florianópolis, Santa Catarina. **4DST – J bras Doenças Sex Transm**; v. 20, n.2, p. 73-79.2008.

FREEMAN, B.A.; CRAPO, J.D. Biology of disease: free radicals and tissue injury. **Laboratory Investigation**, v. 47, p. 412-426, 1982.

GIULIANO, A. The role of nutrients in the prevention of cervical dysplasia and cancer. **Nutrition**, v.16, p.570-73, 2000.

GONÇALVES, T.L.; ERTHAL, F.; CORTE, C.L.; MÜLLER, L.G.; PIOVEZAN, C.M.; NOGUEIRA, C.W.; ROCHA, J.B. Involvement of oxidative stress in the pre-malignant and malignant states of cervical cancer in women. **Clin Biochem.**, v.38, n.12, p.1071-1075. 2005.

GROTTO, D.; BARCELS, G.R.; VALENTINI, J.; ANTUNES, L.M.; ANGELI, J. P.; GARCIA, S.C.; BARBOSA JR., F. Low levels of methylmercury induce DNA damage in rats: protective affects of selenium. **Archives of Toxicology**, v.83, p. 249-254, 2009.

HACKENHAAR, A.A.; CESAR, J.A.; DOMINGUES, M.R. Exame citopatológico de colo uterino em mulheres com idade entre 20 e 59 anos em Pelotas, RS: prevalência, foco e fatores associados à sua não realização. **Rev. Bras. Epidemiol**, v.9, n.1. 2006.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free radical in biology and medicine**. 4ed. Oxford: Oxford University Press, 2007.

HALLIWELL, B.; CHIRICO, S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.57, suppl. 5, p. 715-724, 1993.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5. 2011.

HUBENAK, J.R.; ZHANG, Q.; BRANCH, C.D.; KRONOWITZ, S.J. Mechanisms of injury to normal tissue after radiotherapy: a review. **Plast Reconstr Surg**, v.133n.1, p.49-56, 2014.

ILYASOVA, D.; KENNEDY, K.; SPASOJEVIC, I.; WANG, F.; TOLUN, A.A.; BASE, K.; YOUNG, S.P.; KELLY MARCOM P.; MARKS, J.; MILLINGTON, D.S.; DEWHIRST, M.W. Individual responses to chemotherapyinduced oxidative stress. **Breast Cancer Res Treat**, v.125, n. 2, p.583-589, 2011.

International Agency for Research on Cancer (IARC). **Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papillomaviruses.**, v.64, p.1-179, 1995.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER (IARC). Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human papillomaviruses. **Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**, v. 90, p. 1-636, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE. **Enciclopédia dos Municípios Brasileiros**. Rio de Janeiro: IBGE, v. 14, p. 293-297, 2010a.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Contagem Populacional**. 2010b. Disponível em: <<http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index>>. Acesso em: 19 de janeiro de 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Falando sobre câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS ESPACIAIS (INPE). **Monitoramento de queimadas e incêndios**. Disponível em <<http://www.inpe.br/>>. Acesso em: 23 dez. 2015.

ISSAKSSON, C.; STURVE, J.; ALMROTH, B.C. The Impact of urban environment on oxidative damage (TBARS) and antioxidant Systems in lungs and liver of great tits, *Parus major*. **Environment Research**, v.109, p.46-50, 2009.

KHOURY, E.D.T.; SOUZA, G.S.; SILVEIRA, L.C.L.; COSTA, A.C.; ARAÚJO, A.A.; PINHEIRO, M.C.N. Manifestações neurológicas em comunidades expostas ao mercúrio na Amazonia Brasileira. **Cad.saúde Publica.**, v.29, n.11, p. 2307-2318, 2013.

KIM, Y.T.; KIM, J.W.; CHOI, J.S.; KIM, S.H.; CHOI, E.K.; CHO, N.H. Relation between deranged antioxidant system and cervical neoplasia. **Int. J. Gynecol. Cancer**, v.14, p.889-895, 2004.

KLAUNING, J.E.; KAMENDULIS, L.M. The role of oxidative stress in carcinogenesis. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 44, p. 239-267, 2004.

KLAROD, K; HONGSPRABHAS, P.; KHAMPITAK, T.; WIRASORN, K.; KIERTIBURANAKU, S.; TANGRASSAMEEPRASERT, R.; DADUANG, J.; YONGVANIT, P.; BOONSIRI, P. Serum antioxidant levels and nutritional status in early and advanced stage lung cancer patients. **Nutrition**; v.27, n.1, p.1156-1160, 2011.

KNEKT, P. Serum vitamin E level and risk of female cancers. **Int J Epidemiol**; v.17, p.281-286. 1988.

KOCOT, J.; KIELCZYKOWSKA, M.; DĄBROWSKI, W.; PILAT, J.; RUDZKI, S.; MUSIK, I. Total antioxidant status value and superoxide dismutase activity in human colorectal cancer tissue depending on the stage of the disease: a pilot study. **Adv Clin Exp Med**; v. 22, n. 3, p.431-437. 2013.

KODYDKOVA, J.; VAVROVA, L.; STANKOVA, B.; MACASEK J.; KRECHLER, T.; ZAK, A. Antioxidant status and oxidative stress markers in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. **Pancreas**, v.42, n.4, p.614-621, 2013.

KWASNIEWSKA, A.; TUKENDORF, A.; SEMCZUK, M. Frequency of HPV infection and level of glutathione in serum of women with cervix dysplasia. **Med Dosw Mikrobiol**; v.47, n.3-4, p. 213-218, 1995.

LIMA, S.C. **Prevalência do Papilomavírus - HPV em mulheres atendidas no serviço de atendimento especializado, no município de CACOAL – RO, no período de 2003 a 2005**. Dissertação de mestrado. Universidade de Brasília. 2007.

LOOI, M.L.; MOHD DALI, A.Z.; MD ALI, S.A; WAN NGAH, W.Z.; MOHD YUSOF, Y.A. Oxidative damage and antioxidant status in patients with cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma of the cervix. *Eur. J. Cancer Prev*; v.17, n.6, p.555–560. 2008.

MAGALHÃES, D.S.; PASSOS, X.S.; MAIA, Y.L.M.; VINHAL, D.S.; BERNARDES, J.F.; SILVA, C.D. Fitoterapia e dietoterapia no combate ao estresse oxidativo: revisão da literatura. **Revista Nutrição em Foco**, São Paulo, 2009.

MALDONADO, P.C. **Avaliação do Perfil Oxidativo e da Atividade de Ectoenzimas em pacientes com Neoplasia Intraepitelial Cervical**. 2008. 110f. Tese (Doutorado). Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: bioquímica toxicológica. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, 2008.

MANJU, V.; SAILAJA, J.K.; NALINI, N. Circulating lipidperoxidation and antioxidante status in cervical câncer patients: a case-controlstudy. **Clin.Biochem.**, v.35, p. 621-625, 2002.

MARAKALA, V.; MALATHI, M.; SHIVASHANKARA, A.R. Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in oral cavity and oropharyngeal cancer patients. **Asian Pacific J Cancer Prev**; v.13, n.11, p. 5763-5765, 2012.

MARCO, F. Oxidative Stress and HPV Carcinogenesis. **Viruses**, v.5, p.708-731. 2013.

MEDEIROS, V.C.R.D.; MEDEIROS, R.C.; MORAES, L.M.; FILHO MENEZES, J.B.; RAMOS, E.S.N.; SATURNINO, A.C.R.D. Câncer de colo de útero: análise epidemiológica e citopatológica no Estado do Rio Grande do Norte. **RBAC**; v.37, n.4, p.227-231. 2005.

MENDONÇA, P. S.; CARIOCA, A. A. F.; MAIA, F. M. M. Interações entre Estresse Oxidativo, Terapia Utilizada e Estadiamento em Pacientes com Câncer Colorretal. **Revista Brasileira de Cancerologia**; v.60, n.2, p. 129-134, 2014.

MILA – KIERZENKOWSKA, C; KEDZIORA-KORNATOWSKA, K.; WOŹNIAK, A.; DREWA, T.; WOŹNIAK, B.; DREWA, S.; KRZYZYŃSKA-MALINOWSKA, E.; MAKAREWICZ, R. The effect of brachytherapy on antioxidant status and lipid peroxidation in patients with cancer of the uterine cervix. **Cell. Mol. Biol. Lett.**, v.9, p.511-518, 2004.

MOKTAR, A.; SINGH, R.; VADHANAM, M. V.; RAVOORI, S.; LILLARD, J. W.; GAIROLA, C. G.; GUPTA, R. C. Cigarette smoke condensate-induced oxidative DNA damage and its removal in human cervical cancer cells. **Int J Oncol.**, v.39, n.4, p. 941–947. 2011.

MONTEIRO, J.C. **Prevalência da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres investigadas para o cancer cervical, na cidade de Belém, Pará**. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-graduação em biologia de agentes infecciosos e parasitários. Universidade Federal do Para, 2009.

MUÑOZ, N.; CASTELLSAGUÉ, X.; GONZÁLEZ, A.B.; GISSMANN, L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v. 4, n. 3, p. 3-10, 2006.



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

NAKAGAWA, J. T.; ESPINOSA, M. M.; BARBIERI, M.; SCHIRME, J. Fatores associados ao câncer invasivo do colo do útero no estado de mato grosso. **Cienc Cuid Saude**, Out/Dez, v.9, n.4, p.799-805, 2010.

NIRMALA, J. G.; NARENDHIRAKANNAN, R.T. Detection and genotyping of high-risk HPV and evaluation of anti-oxidant status in cervical carcinoma patients in Tamil Nadu State, India--a case control study. **Asian Pac J Cancer Prev**; v.12, n.10, p. 2689-2695, 2011.

OLIVEIRA, G. R.; VIEIRA, V. C.; BARRAL, M.F.M.; DÖWICH, V.; SOARES, M. A.; CONÇALVES, C.V.; MARTINEZ, A. M. B. 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.

OS ANTIOXIDANTES. **Food ingredients Brasil**, n.6, 2009.

PALAN, P.R.; MIKHAIL, M.S.; GOLDBERG, G.L.; BASU, J.;RUNOWICZ, C.D.; ROMNEY, S.L. Plasma levels of betacarotene, lycopene, canthaxanthin, retinol, and alpha- and tau-tocopherol in cervical intraepithelial neoplasia and cancer. **Clin.Cancer Res.**v.2.p.181-185. 1996.

PARIKH, S.; BRENNAN, P.; BOFFETA, P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. **Int J Cancer**.;v.105, p.687-691.2003.

PATOCKOVA, J.; KRIAK, M.; MARHOL, P.; TUMOVA, E. Cerebrolysin inhibits lipid peroxidation induced by insulin hypoglycemia in the brain and heart of mice. **Physiol.Res.**, v.52, p.455-460, 2003.

PINHEIRO, M.C.N. **Exposição mercurial e defesas antioxidantes em mulheres ribeirinhas da Amazônia**. 2005.150 f. Tese (Doutorado) Programa de pós graduação em Neurociências e Biologia Celular, Universidade Federal do Pará, Belém, 2005.

PINHO, A.A. Cobertura e motivos para a realização ou não do teste de papanicolau no município de São Paulo. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, n. 19, sup. 2, p. 303-313, 2003.

PINTO, A.P.; TULIO, S.; CRUZ, O.R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. **Rev Assoc. Med. Bras.**, v.48, n.1, p.73-82, 2002.

PINTO, DS; FUZZI, HT; QUARESMA, JAS. Prevalência de infecção genital pelo HPV em população urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.27, n.4, p. 769-778, abril, 2011.

POTISCHMAN, N.; HERRERO, R.; BRINTON, L.A.; REEVES, W.C.; STACEWICZ-SAPUNTZAKIS, M.; JONES, C.J.; BRENES, M.M.;TENORIO, F.; BRITTON, R.C.;GAITAN, E. A case control study of nutrient status and invasive cervical cancer. II. Serologic indicators. **Am. J. Epidemiol.**; v.134, p.1347-1355. 1991.

PRATI, B. **Expressão de genes de vias de reparo de dano ao DNA em células infectadas por papilomavírus humano (HPV)**. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 2014.

RAMA, C.H.; ROTELI-MARTINS, C.M.; DERCHAIN, S.F.M.; OLIVEIRA, E.Z.; ALDRIGHI, J.M.; MARIANI NETO, C. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do papanicolaou em adolescentes e mulheres jovens. **Rev Assoc Med Bras.**; v.52, n.1, p.43-47, 2006.

RAMA, C.H.; ROTELI-MARTINS, C.M.; DERCHAIN, S.F.M.; LONGATTO-FILHO, A.; GONTIJO, R. C.; SARIAN, L. O. Z.; SYRJÄNEN, K.; ALDRIGHI, J.M. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Rev Saúde Pública**; v.42, n.1, 2008.

REAGAN, J.W.; HICKS, D.J. A Study of in Situ and Squamous-Cell Cancer of the Uterine Cervix. **Cancer**. V.6, p.1200-1214.1953.

REUTER, S.; GUPTA, S. C.; CHATURVEDI, M.M.; AGGARWAL, B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? **FreeRadicBiolMed**, v. 49, n.11. 2010.

RIBAS FILHO, D.; SUEN, V.M.M. (Org.). **Tratado de Nutrologia**. Barueri, SP: Manole, 2013.

RICHART, R.M. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. **Clin. Obstet. Gynec.**; n.5, p.748-794. 1968.

RICHART, R.M. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. **Obstet Gynecol**, v.75, p.131-3, 1990.

ROBINS, H.I.; LIU, G.A. História natural e a biologia do câncer. **UICC Manual de oncologia clínica**. 8ed. São Paulo: Fundação Oncocentro, 2006.

ROCHA, A.V. **Status de selênio de uma população residente em área de risco de contaminação por mercúrio. Influência de Polimorfismos e ação sobre o estresse oxidativo**. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. Programa de Pós-graduação em ciência dos alimentos. São Paulo, 2015.

ROHENKOHL, C.C.; CARNIEL, A.P.; COLPO, E. Consumo de antioxidantes durante tratamento quimioterápico. **ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.**, v.24, n.1, p. 107-112. 2011.

ROSA, M.I.; MEDEIROS, L.R.; ROSA, D.D.; BOZZETI, M.C.; SILVA, F.R.; SILVA, B.R. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.25, n.5, mai, p.953-964, 2009.

ROSENBLATT, R. M.; LUCAN, A. M.; PEREYRA, E. A. G.; WROCLAWSKI, E. R.(Org.). **HPV na prática clínica**. São Paulo: Atheneu, 2005.

ROSSO, V.V. **Composição de carotenoides e antocianinas em acerola: estabilidade e atividade antioxidante em sistemas-modelo de extratos antocianicos de acerola e de açaí**. Tese de doutorado. Campinas: UNICAMP, 2006.

SÁ, A.L.; HERCULANO, M.A.; PINHEIRO, M.C.N.; SILVEIRA, L.C.L.; NASCIMENTO, J.L.M.; CRESPO, M.H.L. Exposição Humana ao Mercúrio na Região Oeste do Estado do Pará. **Revista Paraense de Medicina**, v.20, p. 5-7. 2006.

SAMPAIO, L.C; ALMEIDA, CF. Vitaminas antioxidantes na prevenção do câncer do colo uterino. **Revista Brasileira de Cancerologia**; v.55, n.3: p. 289-296, 2009.

SANTOS, G.M. **Contribuição das vitaminas C, carotenóides e compostos fenólicos no potencial antioxidante de produtos comerciais de açaí e cupuaçu**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2007.

SANTOS, H.S., CRUZ, W.M. A. S. Terapia Nutricional com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico. **Rev. Bras. Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 47, n.3, p.303-308. 2001.

SANTOS, U. M.; SOUZA, S.E.B. Papilomavírus humano, câncer do colo uterino e papanicolaou: uma revisão de literatura. **Rev. Saúde Públ.** Santa Cat., Florianópolis, v. 6, n. 3, p. 80-90, jul./set. 2013.

SHIELDS, T.S.; BRINTON, L.A.; BURK, R.D.; WANG, S.S.; WEINSTEIN, S.J.; ZIEGLER, R.G; STUDENTSOV, Y.Y.; MCADAMS, M.; SCHIFFMAN, M. A Case-control study of risk factors for invasive cervical cancer among U.S. women exposed to oncogenic types of Human papillomavirus. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**; v.13, n.10,2004.

SHIRAZI, A.; HADDADI, G.H.; ASADI-AMOLI, F.; SAKHAEI, S.; GHAZI-KHANSARI, M.; AVAND, A. Radioprotective effect of melatonin in reducing oxidative stress in rat lenses. **Cell J**, v.13, n.2, p. 79-82. 2011.

SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **Eur J Biochem**, 1993.

SILVA, T.T. **Fatores de risco para neoplasia intraepitelial cervical em pacientes submetidas à avaliação morfológica e pesquisa de DNA-HPV**. Dissertação de mestrado. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2004.

SILVA, C. T.; JASIULIONIS, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Cienc. Cult.** São Paulo, v. 66, n. 1, 2014.

SJODIN, B.; WESTING, Y.H.; APPLE, F.S. Biochemical mechanisms for oxygen free radicals formation during exercise. **Sports Med.**, v.10, n. 4, p.236-254, 1990.

SOARES, V.L.S.; MESQUITA, A.M.T.S.; CAVALCANTE, F.G.T.; SILVA, Z.P.; HORA, V.; DIEDRICH, T.; CARVALHO, S. P.;MELO, P.G.; DACAL, A.R.; CARVALHO, E.M.; FELDMEIERS, H. Sexually transmitted infections in a female population in rural north-east Brazil: prevalence, morbidity and risk factors. **Trop Med Int Health**; v.8, p.595-603. 2003.

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

SRIVASTAVA, S.; NATU, S.M.; GUPTA, A.; PAL, K.A.; SINGH, U.; AGARWAL, G.G.; SINGH, U.; GOEL, M.M.; SRIVASTAVA, A.N. Lipid peroxidation and antioxidants in different stages of cervical cancer: Prognostic significance. **Indian J Cancer**. Oct-Dec; v.46, n.4, p.297-302. 2009.

STÖFLER, M. E. C. W.; NUNES, R. D.; SCHNEIDER, I. J. C. Avaliação de fatores associados às lesões HPV induzidas do colo uterino. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 40, n. 3, 2011.

STOKER, R.; KEANEY JÚNIOR, J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. **Physiol. Rev.**, v. 84, n.4, p; 1381-1478, 2004.

SUHAIL, N.; BILAL, N.; KHAN, H.Y.; HASAN, S.; SHARMA, S.; KHAN, F. Effect of vitamins C and E on antioxidant status of breast-cancer patients undergoing chemotherapy. **J Clin Pharm Ther**; v.37, n.1, p. 22-26, 2012.

THOMSON, C.D.; CHISHOLM, A.; MCLACHLAN, S.K.; CAMPBELL, J.M. Brazil nuts: an effective way to improve selenium status. **Am J Clin Nutr**. Feb., v.87, v.2, p.379-384. 2008.

THULER, L.C.S. Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, maio, v.30, n.5, p.216-218. 2008.

TOMITA, L.Y. **Consumo alimentar e concentrações séricas de micronutrientes: associação com lesões neoplásicas e câncer cervical**. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. 2007.

TROTTIER, H.; MAHMUD, S.; COSTA, M.C.; SOBRINHO, J.P.; DUARTE-FRANCO, E.; ROHAN, T.E.; FERENCZY, A.; VILLA, L.L.; FRANCO, E.L. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**; v.15, n.7, p.1274-1280, 2006.

VALENTINE, J. **Efeito da sazonalidade na exposição ao mercúrio e nos marcadores de estresse oxidativo e de inflamação em populações ribeirinhas da Amazônia**. 2012, 140 f. Tese (Doutorado) Faculdade de ciências Farmacêuticas –USP, Ribeirão Preto, 2012.

VALKO, M; LEIBFRITZ, D; MONCOL, J; CRONIN, MT; MAZUR, M; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **Int. J.Biochem. Cell.Biol.**, v. 39, p. 44-84, 2007.

VANNUCCHI, H.; MOREIRA, E.A.M.; CUNHA, D. F.; JUNQUEIRA-FRANCO, M.V. M.; BERNARDES, M. M.; JORDÃO-JR, A.A. Papel dos nutrientes na peroxidação lipídica e no sistema de defesa antioxidante. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.31, p.31-44, jan./mar. 1998.

VASCONCELOS, S. M.L.; GOULART, M.O.F.; MOURA, J.B.F.; MANFREDINI, V; BENFATO, M.S.; KUBOTA, L.T. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Quim. Nova**, v. 30, n. 5, 1323-1338, 2007.

VAZ, S.M. **Oxidação e nitração de Proteínas mediadas por Peroxinitrito e Peroxidases.** Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. 2007.

VILLIERS, E.M.; FAUQUET, C.; BROKER, T.R.; BERNARD, H.U.; HAUSEN, Z.H. Classification of papillomaviruses. **Virology**, v.324, p. 17-27.2004.

VULCANO, L. A. D; SORACI, A. L.; TAPIA, M. O. Homeostasis del glutati3n. **Acta bioquím. clín. latinoam.**, La Plata, v. 47, n. 3, sept. 2013 .

WALBOOMERS, J.M.; JACOBS, M.V.; MANOS, M.M.; BOSCH, F.X.; KUMMER, J.A.; SHAH, K.V.; SNIJDERS, P.J.; PETO, J.; MEIJER, C.J.; MUNOZ, N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J. Pathol.**, v. 189, p.12-19.1999.

WALLIN,B.; ROSENGREN, B.; SHERTZER, H.G.; CAMEJO, G. Lipoprotein oxidation and measurement of thiobarbituric acid reacting substances formation in a single microtiter plate: its use for evaluation of antioxidants. **Anal.Biochem.**, v.208, p.10-15, 1993.

WASSERMAN, J. C; HACON, S. S. WASSERMAN, M. A. O ciclo do mercúrio no ambiente amaz3nico. **Mundo e vida**, v. 2. 2001.

WILLIAMS, V. M.; FILIPPOVA, M.; SOTO, U.; DUERKSEN-HUGHES, P. J. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. **Future Virol.** , v.6, n.1, p. 45–57, 2011.

WILLIAMS, V. M.; FILIPPOVA, M; FILIPPOV, V.; PAYNE, K. J.; DUERKSEN-HUGHES, P. Human Papillomavirus Type 16 E6\* Induces Oxidative Stress and DNA Damage. **Journal of Virology**, v.88, n.12, p. 6751– 6761. 2014.

World Health Organization/Institut Català d’Oncologia (WHO/ICO). **HPV information centre. Human Papillomavirus and Related Diseases Report.** 2015. Acessado em 14 dez.2015. Disponível em < <http://www.phvcentre.net>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Program in Chemical Safety (IPCS). **Environmental Health Criteria 101: Methylmercury.** Geneva, Switzerland: WHO, 1990.

ZEFERINO, L.C. O desafio de reduzir a mortalidade por c3ncer do colo do útero. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** maio; v.30, n.5, p.213-215. 2008.

## APÊNDICE A – TCLE

NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL-NMT/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTRATÉGIAS PARA O MONITORAMENTO E CONTROLE DO CANCER CÉRVICO-UTERINO EM DIFERENTES REGIÕES GEOGRÁFICAS DO ESTADO DO PARÁ

**Pesquisador:** Maria da Conceição Nascimento Pinheiro

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 18447613.8.0000.5172

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

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO AMAZONIA PARAENSE DE AMPARO A PESQUISA - FAPESPA

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 334.524

**Data da Relatoria:** 16/07/2013

#### Apresentação do Projeto:

O câncer do colo uterino é uma das neoplasias malignas mais comuns entre as mulheres afetando-as em plena fase reprodutiva e produtiva de suas vidas. Apesar dos elevados índices de incidência e da alta mortalidade esta neoplasia apresenta um grande potencial de prevenção e cura se descoberto no início e tratado adequadamente. Os mecanismos pelos quais o HPV estimula ou interfere na evolução para lesão invasiva ainda não está esclarecido. O papel do estresse oxidativo na relação HPV e câncer do colo, mais recentemente vem sendo estudado no sentido de trazer contribuições para o controle da doença. A necessidade de conhecimentos da epidemiologia do câncer e do HPV em diferentes regiões geográficas, os esclarecimentos sobre a relação entre HPV, estresse oxidativo na patogênese do câncer cérvico-uterino e a identificação de fatores interferentes nas ações do PCCU em cada região do estudo podem trazer grandes contribuições para melhoria das estratégias de controle desse câncer nesta região. Objetivo: avaliar as ações de proteção e técnicas complementares ao diagnóstico e prognóstico das lesões préneoplásicas e da infecção por HPV que possam ser aplicadas no PCCU, com vista ao fortalecimento das ações em nível de atenção primária e secundárias, e conseqüentemente, melhoria dos índices de morbimortalidade por câncer de colo uterino, em áreas geográficas prioritárias, na Amazônia

**Endereço:** Av. Generalíssimo Deodoro, 82

**Bairro:** Umarizal

**UF:** PA

**Município:** BELEM

**CEP:** 66.055-240

**Telefone:** (91)3201-6857

**E-mail:** cepbel@ufpa.br

NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL-NMT/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Formulário: 334-524

brasileira. Metodologia: Trata-se de estudo epidemiológico tipo observacional, transversal, a ser desenvolvido em diferentes regiões do Pará (Unidade Básica de Saúde -Metrópole, comunidades rurais incluindo ribeirinhas das regiões Sudoeste e Nordeste do Pará) envolvendo mulheres atendidas pelo Programa de Controle do Câncer do Colo Uterino, . O desenvolvimento do estudo incluirá dados sócio-demográficos e

clínico-epidemiológicos obtidos da ficha do PCCU preenchida por um membro da equipe treinado. Coleta de material cervico-vaginal para realização de citologia oncológica corada pelo Papanicolaou e medição do estresse oxidativo. Coleta de amostra de sangue para dosagem bioquímica e medição do MDA (estresse oxidativo) e de antioxidantes. Resultados esperados: este projeto apresenta um dimensionamento diferenciado na formação de

recursos humanos no Estado do Pará preparando massa crítica que atue em diferentes níveis de atenção à saúde (nível primário e secundário), que atue em técnicas inovadoras no diagnóstico precoce e, com efeito multiplicador em áreas geográficas de interesse regional, considerando a participação de diferentes profissionais qualificados e em fase de qualificação no projeto.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avallar as ações de proteção e técnicas complementares ao diagnóstico e prognóstico das lesões pré-neoplásicas e da infecção por HPV que possam ser aplicadas no PCCU, com vista ao fortalecimento das ações em nível de atenção primária e secundárias, e consequentemente, melhoria dos índices de morbimortalidade por câncer de colo uterino, em áreas geográficas prioritárias no Estado do Pará.

**Objetivo Secundário:**

1. Estimar a frequência de alterações cervicais através do Teste de Schiller. 2. Identificar as alterações citológicas correspondentes ao teste de Schiller negativo (lodo positivo). 3. Verificar a relação da infecção pelo HPV com outras DSTs, particularmente, sífilis, HIV, gonorréia e trichomoníase. 4. Comparar a prevalência de lesões sugestivas de HPV através da colpocitologia em mulheres residentes em metrópole e em áreas

ribeirinhas. 5. Correlacionar a presença de alterações da reatividade no teste de Schiller com as alterações citológicas compatíveis com HPV. 6.

Avaliar a prevalência de HPV de alto risco e os fatores de riscos associados nos diferentes grupos estudados. 7. Verificar a influência da exposição a metal pesado (mercúrio) sobre o estresse oxidativo em mulheres com infecção pelo HPV e/ou lesões escamosas da cérvix, nos diferentes grupos de estudo. 8. Quantificar o nível de

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66 055-240

Telefone: (91)3201-6857

E-mail: cepbel@ufpa.br

**NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL-NMT/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO**



Continuação do Parecer: 334.524

peroxidação lipídica através das concentrações do malondialdeído e correlacionar com a presença de HPV e / ou alterações cervicais escamosas (NICs e Câncer). 9. Quantificar a lesão oxidativa do DNA através da medida do 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8OHdG) em células da cérvix uterina. 10. Estimar as defesas antioxidantes através da determinação dos níveis de glutatona e da atividade da catalase correlacionando com a presença de HPV e/ou lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. 11. Identificar os tipos de HPV envolvidos nas infecções através de genotipagem do DNA por RT-PCR. 12. Caracterizar populações celulares homogêneas de células estromais e epiteliais obtidas da cérvix uterina. 13. Caracterizar os tipos celulares e avaliar padrões de ciclo celular e de estresse oxidativo, além de enzimas degradativas da matriz extracelular. 14. Realizar ensaios de co-cultura com as duas populações celulares estabelecidas e analisar a organização morfológica das células em cultura. 15. Caracterizar o ciclo celular e estresse oxidativo nas co-culturas de células da cérvix uterina. 16. Avaliar o rendimento do fluxograma desenvolvido pelo Programa de Prevenção do Câncer e Colo Uterino nas diferentes unidades de estudo. 17. Propor ações complementares para a estratégia de controle do câncer do colo uterino, de acordo com a região dos diferentes grupos estudados.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos físicos relacionados com a coleta de sangue de veia periférica, coleta de material cervico-vaginal, os quais serão minimizados com a utilização de materiais descartáveis e procedimentos realizados por técnicos experientes. -riscos psicológicos relacionados com o sigilo das informações, entretanto, a equipe de pesquisa, em particular, a pesquisadora responsável pelo projeto garante a confidencialidade das informações obtidas e dos resultados alcançados, tornando-os disponíveis apenas para os sujeitos da pesquisa, individualmente, e as autoridades de saúde.

**Benefícios:**

- Os resultados deste estudo permitirão compreender os mecanismos relacionados ao estresse oxidativo envolvidos na carcinogênese do colo uterino associados a infecção pelo HPV; conhecer a prevalência dos tipos oncogênicos de HPV distribuídos em diferentes regiões geográficas do Pará; conhecer as dificuldades do Programa de Prevenção do Câncer de colo uterino em populações tradicionais da Amazônia e com isto trazer

grandes contribuições para adequações do PPGCU no Estado do Pará visando a redução dos índices de conseqüentemente desenvolver o câncer de colo, grupo etário que certamente será beneficiado

**Endereço:** Av. Generalíssimo Deodoro, 92  
**Bairro:** Jmerzal **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: 334.524)

pelas ações preventivas, considerando que as lesões pré-cancerosas se desenvolvem 2 a 5 anos do diagnóstico de um câncer invasivo. Tamanho da Amostra no Brasil: 1.317 morbidade e mortalidade pelo câncer de colo uterino.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo de saúde pública de grande importância para nossa região que apresenta altos índices de Câncer de Colo de útero. Com isso, será possível avaliar os verdadeiros riscos do desenvolvimentos de CA uterino, melhorando as ações preventivas específicas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação obrigatória exigidos foram apresentados.

As pendências apontadas no relatório anterior em relação ao TCLE, a retirada de termos científicos, adição ao TCLE endereço dos pesquisadores responsáveis e do CEP, e a área de assinatura do participante inserido no texto do TCLE, foram atendidas.

**Recomendações:**

Sem recomendação.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

BELEM, 16 de Julho de 2013

---

**Assinador por:**  
**ANDERSON RAIOL RODRIGUES**  
(Coordenador)

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92  
Bairro: Umarizal  
UF: PA Município: BELEM

CEP: 66.055-240

Telefone: (91)3201-8657

E-mail: cepbel@utpa.br

**APÊNDICE B**

*Projeto: Estratégias para o Monitoramento e Controle do Câncer Cérvico – Uterino em Diferentes Regiões Geográficas do Estado do Pará.*

PPSUS/2012

**FORMULÁRIO SÓCIODEMOGRÁFICO**

Nº /2015

Comunidade:

1. Nome:

2. Idade:

3. Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

4. Residência atual:

5. T. Residência/ano:

6. Raça/Cor: ( ) Branca ( ) Preta ( ) Parda ( ) Amarela ( ) Indígena

7. Escolaridade: ( ) Sem escolaridade

( ) Ens. Fundamental Incompleto ( ) Ens. Médio Completo

( ) Ens. Fundamental Completo ( ) Ens. Superior Incompleto

( ) Ens. Médio Incompleto ( ) Ens. Superior Completo

8. Estado Civil: ( ) Casada ( ) Solteira ( ) União Estável ( ) Separada ( ) Viúva

9. Ocupação atual/anterior: \_\_\_\_\_

10. Renda mensal:

( ) Sem renda ( ) 3 – 5 salários

( ) Menos de 1 salário mínimo ( ) 5 – 7 salários

( ) 1 – 3 salários ( ) Acima de 7 salários