



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

WIVIANE MARIA TORRES DE MATOS FREITAS

AVALIAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO
EM MULHERES IDOSAS EM UNIDADES DE SAÚDE EM BELÉM – PARÁ -
BRASIL

BELÉM
2014

WIVIANE MARIA TORRES DE MATOS FREITAS

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO
EM MULHERES IDOSAS EM UNIDADES DE SAÚDE EM BELÉM – PARÁ -
BRASIL**

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

Orientador(a): Profª Drª. Hellen Thaís Fuzii.

BELÉM

2014



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

WIVIANE MARIA TORRES DE MATOS FREITAS

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO
EM MULHERES IDOSAS EM UNIDADES DE SAÚDE EM BELÉM – PARÁ -
BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA.

Aprovada em: 27/08/2014

Banca Examinadora

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

Prof^ª. Dr^ª. Marizeli Viana de Aragão Araújo
Banca Examinadora

Prof^ª. Dr^ª. Nara Macedo Botelho
Banca Examinadora

Prof^ª. Dr^ª. Esther Iris Christina Freifrau Von Ledebur
Banca Examinadora

Prof^ª Dr^ª Fabiola Elizabeth Vilanova
Professora Suplente

Sou profundamente agradecida a Deus, por tornar possível este sonho de conclusão do Mestrado. Dedico este momento a Ele e a todos queridos, esposo, filho, pais, irmão, amigos e professores que me ajudaram nesta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me preencher com sua força para conclusão desta etapa em minha vida, sem me falhar em momento algum, permitiu que eu chegasse ao final desta almejada trajetória.

A meu filho amado Emanuel Neto, que em sua pureza me compreendia a cada segundo que não poderia brincar com ele para estudar e/ou trabalhar. Amor incondicional, e é por você minha vitória.

Meu fiel companheiro Thiago Freitas, por seu apoio diário e incentivo incansável, você acompanhou minhas barreiras e ajudou-me a ultrapassá-las, obrigada meu amor por acreditar em mim.

Aos meus pais queridos e amados Marion Matos e Emanuel Matos, sem vocês nada disso seria possível, obrigada pela criação, ensinamentos e valores que me ensinaram, se luto hoje é porque aprendi com vocês.

Maurício Matos, meu irmão, desde o início do mestrado batalhou junto comigo para estudo dos artigos, e agradeço imensamente por ter me auxiliado, parte da aprovação neste curso foi possível por você.

A minha querida orientadora Hellen Fuzii, não tenho palavras para agradecer o acolhimento, confiança e dedicação que a senhora dispôs a mim. Admiração e respeito profundos, pois faz seu trabalho com amor, obrigada por tudo.

Aos meus alunos e agora colegas de profissão Roberto Sena, Camila Cayres, Ticiane Neris e Marília Lima que foram guerreiros e me ajudaram grandiosamente na etapa de coleta de dados, jamais esquecerei o esforço e dedicação de cada um de vocês.

À equipe do Laboratório, Elisa, Jéssica e Alef que por muitas vezes analisaram minhas amostras, me ajudando na conclusão desta etapa de minha vida, meu sincero agradecimento.

As profissionais das Unidades de realização do trabalho, Suanne, Beth, Amanda, Ivanete, Sônia e Renata, pela colaboração, mobilização e disponibilidade.

A todas as idosas, lindas e queridas, que aceitaram participar desta pesquisa, algumas até mesmo realizando pela primeira vez um exame preventivo, se dispondo apenas pelo nobre sentimento de ajudar ao próximo, e me permitiram concluir este trabalho, desejo muita saúde e vida longa a todas.

Por fim, agradeço a oportunidade de ter alcançado o fim desta jornada do Mestrado com sucesso e pesquisando na área que mais amo e venho dedicando minha vida profissional que é a área do envelhecimento.

“Nunca desista de seus sonhos. Desistir dos sonhos é abrir mão da felicidade.”

Augusto Cury.

RESUMO

O envelhecimento é um fenômeno real que traz modificações individuais e sociais. Dentre estas modificações atuais encontra-se a permanência da população idosa no campo de atividade sexual. Outrora esse evento era particular aos jovens, hoje os idosos além de serem sexualmente ativos ainda se expõem cada vez mais às doenças sexualmente transmissíveis (DST), incluindo a infecção pelo Papilomavírus Humano – HPV, por não adotarem hábitos seguros como o uso do preservativo. As taxas de DST em idosos tornam-se preocupantes quando associadas ao número crescente de câncer do colo do útero nesta população. O estudo teve por objetivo avaliar clínica e epidemiologicamente o HPV em mulheres idosas de unidades de saúde em Belém/PA. Trata-se de um estudo transversal, analítico e quantitativo. As informações foram coletadas por meio de questionário clínico e epidemiológico contendo variáveis sobre coitarca, parceiros sexuais, hábitos de etilismo e tabagismo, etc. Foram coletadas células da cérvix uterina para realização de colpocitologia oncótica, extração de DNA e detecção de DNA do HPV. A detecção do HPV foi realizada por técnica de PCR e para subtipagem a de PCR em tempo real. As coletas se deram após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical/UFGA sob o parecer nº 401.991 e analisadas por meio da construção do banco de dados e aplicados os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher com nível de significância admitido de $\alpha \leq 0,05$. Para análise dos resultados, contou-se com 159 amostras de idosas, em média de 67,98 anos de idade, em maioria viúvas e com ensino fundamental incompleto. Registrou-se uma prevalência de 6,28% de infecção por HPV nessas idosas pesquisadas, observou-se uma importante relação da infecção com a multiplicidade de parceiros ($p \leq 0,006$) e o hábito de tabagismo na vida ($p \leq 0,03$). Outro fato importante são as idosas em atividade sexual, pois apresentaram maior prevalência de HPV (14,28%) do que as sem atividade (2,72%). Acrescenta-se o evento de uma idosa com infecção pelo vírus ter um subtipo de alto risco oncológico (HPV16), além do que todas as idosas receberam o resultado citológico dentro dos padrões de normalidade. Conclui-se que apesar da prevalência se apresentar decrescente nesta faixa etária, as idosas estão expostas a fatores de risco que podem contribuir com aumento nas taxas de câncer do colo do útero, destacando a importância desta pesquisa e do constante rastreamento nestas mulheres.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano, Câncer de Colo Uterino, Idoso, Prevalência.

ABSTRACT

Aging is a real phenomenon that brings individual and social changes. Among these current modifications is the permanence of the elderly population in the field of sexual activity. Once this event was particularly the young, the elderly today and are sexually active still increasingly exposed to sexually transmitted diseases (STDs), including infection with the human papillomavirus - HPV, not to adopt safe habits such as condom use. The STD rates in the elderly are of concern when associated with increasing number of cervical cancer in this population. The study aimed to evaluate clinically and epidemiologically HPV in older women to health facilities in Belém / PA. It is a cross-sectional, analytical and quantitative study. Information was collected through clinical and epidemiological questionnaire containing variables on first sexual intercourse, sexual partners, alcohol consumption and smoking habits, etc. Cells of the uterine cervix for performing Pap smear, DNA extraction and detection of HPV DNA were collected. The HPV detection was performed by PCR and subtyping of the real-time PCR. The collections are given after approval of the Center for Tropical Medicine / UFPA Research Ethics Committee under the number 401.991 and analyzed by means of the construction of the database and the Chi-square and Fisher exact tests applied level of significance accepted of $\alpha \leq 0.05$. For data analysis, counted with 159 samples of older, averaged 67.98 years of age, widows and with incomplete primary education most. Registered a 6.28% prevalence of HPV infection in these elderly surveyed, there was a significant relationship between infection with multiple partners ($p \leq 0,006$) and the habit of smoking in the life ($p \leq 0,03$). Another important fact is older in sexual activity as a higher prevalence of HPV (14.28%) than those without activity (2.72%). Added the event of an elderly infected with viruses having a subtype of high oncogenic risk (HPV16), in addition to all older received cytology within the normal range. It is concluded that despite the prevalence is decreasing in this present age, the elderly are exposed to risk factors that may contribute to increased rates of cervical cancer, highlighting the importance of this research and the constant screening in these women.

Key words: Human papillomavirus, Cervical Cancer, Aged, Prevalence

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

°C	Graus centígrados
ASCUS	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (Células escamosas atípicas de significância indeterminada)
ASGUS	<i>Atypical squamous glandular cells of undetermined significance definition</i> (Células escamosas glandulares atípicas de significância indeterminada)
ATP	Adenosina trifosfato
Rb	Retinoblasma
CA	Câncer
CDK	Quinases dependentes de ciclina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DC	Células dendríticas
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (ácido desoxirribonucléico)
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
E	<i>Early region</i> (Região precoce do genoma viral)
EGF	Fator de crescimento Epidermóide
GFX	<i>GE Health Care</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HPV	Papilomavírus Humano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
L	<i>Late region</i> (Região tardia do genoma viral)

LCR	<i>Long Control Region</i> (Região longa de controle)
LIE	Lesão intra-epitelial
mA	MiliAmpere
Mg	Miligrama
mL	Mililitros
mM	Milimolar
MS	Ministério da Saúde
µl	Microlitro
µM	Micromolar
nM	Nanomol
Nm	Nanômetro
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
ONS	Organização Nacional da Saúde
PB	Pares de bases
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i> (Solução salina tamponada com fosfato)
PCCU	Programa Preventivo do Câncer do Colo do Útero
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em cadeias de polimerase)
pH	Concentração de Íons de Hidrogênio
p53	Gene humano supressor de tumor
rpm	Rotações por minuto
TBE	Tris-borate-EDTA
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFPA	Universidade Federal do Pará
WHO/ OMS	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 ENVELHECIMENTO	14
2.2 DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS	18
2.3 PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)	20
2.4 CÂNCER CERVICAL	26
2.5 INTERAÇÃO ENTRE HPV E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	30
3. OBJETIVOS	32
3.1 GERAL	32
3.2 ESPECÍFICOS	32
4. MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	33
4.2 PERÍODO DO ESTUDO	33
4.3 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO	33
4.4 COLETA DE DADOS	33
4.4.1 Isolamento do DNA	34
4.4.2 PCR para detecção do HPV	34
4.4.3 Citopatologia e Histopatologia	35
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	35
5. RESULTADOS	36
6. DISCUSSÃO	46
7. CONCLUSÃO	52
REFERENCIAS	53
APÊNDICES	61
APÊNCIDE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	62
APÊNDICE B – FICHA DE LEVANTAMENTO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO	64
ANEXOS	67
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	68

1. INTRODUÇÃO

A população mundial está envelhecendo. O Brasil será, em 2025, o sexto colocado no *ranking* dos países com as maiores populações de idosos. Juntamente com este envelhecer, associam-se o declínio funcional e as doenças limitantes causadoras de aumento nas taxas de morbidades e/ou mortalidade.

O envelhecimento ocasiona alterações fisiológicas em vários sistemas do organismo, favorecendo com que o público geriátrico esteja mais exposto a certas mutações decorrentes do envelhecimento natural. Destacando-se a pré-disposição ao surgimento de inflamações, infecções, aquisição de doenças crônico-degenerativas relativas à idade e neoplasias (TORRES, 2011).

No quadro destas doenças na população da terceira idade, com destaque às neoplasias, no Brasil, O Instituto Nacional do Câncer (INCA) lançou a estimativa de 576 mil novos registros de câncer no país para o ano de 2014. Particularmente nas mulheres idosas, os valores em taxas das doenças com maior expressão, destacam-se os cânceres de mama, colo do útero, estômago, cólon/reto e esôfago (BASÍLIO; MATTOS, 2008).

Um fator importante também para a suscetibilidade do desenvolvimento do câncer no público com mais de 60 anos é a permanência da vida sexual ativa, assim repercutindo na possibilidade de elevação nos índices de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) na terceira idade e sua associação no surgimento de alguns tipos de cânceres, principalmente o câncer de colo uterino (CEZAR, AIRES, PAZ, 2012).

O câncer (CA) de colo uterino é rastreado pelo exame, popularmente denominado de exame Papanicolau, o qual é indicado para mulheres com idade de 25 a 64 anos. Isso deixa de fora pacientes idosas, as quais normalmente deixam de buscar consultas ginecológicas, e principalmente a realização do exame preventivo Papanicolaou (SOUSA ET AL, 2011).

Além do que o INCA (2013) indica a ocorrência de 810 casos novos de câncer de colo de útero no Estado do Pará, sendo que destes, 250 casos ocorreriam somente em sua capital Belém.

O câncer de colo uterino tem como agente etiológico o Papiloma Vírus Humano (HPV). O DNA deste vírus está presente em aproximadamente 99% dos casos deste tipo de câncer. O HPV representa a doença sexualmente transmissível mais comum em todo mundo, estimando-se que pelo menos 50% dos indivíduos sexualmente ativos entrará em contato com o HPV em algum momento da vida, ressaltando que, entre as mulheres, 80% terão contato com o vírus até os 50 anos de idade (FEDRIZZI, 2011).

A maioria das infecções pelo HPV é transitória, sendo resolvida pelo sistema imunológico em um período de 1 a 2 anos. Entretanto, algumas infecções podem persistir e esta situação é considerada de alto risco para o desenvolvimento de câncer (FEDRIZZI, 2011).

A infecção pelo HPV é mais prevalente em mulheres jovens, até 25 anos, decaindo com o avançar da idade, porém estudos recentes tem demonstrado um segundo padrão de prevalência da infecção genital pelo HPV, onde a prevalência segue uma curva bi-modal em forma de “U”, com maior predomínio entre jovens, declinando na 3ª década e com novo pico ao redor de 55 anos ou mais (BOSH *et al.*, 2008).

Ainda não são conhecidas as razões para o segundo aumento na prevalência nessas mulheres, porém a exposição a parceiros infectados, flutuações hormonais do período perimenopausal ou reativação de infecções latentes podem ser estar relacionados a reativação do vírus (NAKAGAWA, SCHIRMER E BARBIERI, 2010).

Uma vez que muitos destes casos de câncer de colo uterino ocorrem em mulheres acima de 60 anos, é de grande importância investigar a prevalência da infecção genital pelo HPV em mulheres idosas, assim como o perfil clínico e epidemiológico para identificação dos fatores de exposição destas mulheres ao risco de desenvolvimento da infecção pelo HPV e possibilidade de evolução ao processo neoplásico.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ENVELHECIMENTO

O envelhecimento populacional vem sendo considerado com um grande acontecimento no mundo inteiro. A mudança demográfica na pirâmide etária depende de mudanças nas variáveis de nascimento e de mortalidade (CAMARANO, 2008).

Para a Organização Nacional de Saúde (ONS) atualmente está ocorrendo a “Era do Envelhecimento”, período que compreende os anos de 1975 a 2025, fato justificado pela inversão da pirâmide etária, onde as taxas de fecundidade diminuíram e a sobrevida aumentou.

O fenômeno do envelhecimento, entretanto, ainda é alvo de preocupação para a humanidade, apesar de ser uma aspiração para qualquer sociedade. Houve muitas melhoras nas condições e no acesso à saúde, o que está refletindo em um avançado envelhecimento populacional e aumento na expectativa de vida no mundo inteiro (VERAS, 2009; KARNAKIS, 2011).

Mesmo diante destas melhorias, a velhice ainda gera receio na sociedade e nas instituições governamentais em virtude das morbidades e dos declínios fisiológicos associados ao envelhecimento, autores referem que em particular o Brasil ainda não está preparado para lidar com o envelhecimento populacional (FREITAS; XAVIER, 2006).

Atualmente no Brasil, os idosos (pessoas com 60 anos ou mais) representam 8,6% da população total do país, aproximadamente 20 milhões de idosos. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, entre os anos de 1990 e 2000, a terceira idade cresceu 17%. E o Brasil, em 2025, será o sexto colocado no *ranking* dos países com maior concentração de idosos, com cerca de 32 milhões de pessoas idosas.

Como em outras regiões do País, a região Norte também vem envelhecendo, segundo dados do Censo 2010, o Estado do Pará apresenta hoje 7.443.904 habitantes. Deste montante,

no ano de 2007 os idosos representavam aproximadamente 5,8% da população do Estado, hoje este número indica tendência ao acréscimo, e curva ascendente, saltando para cerca de 8% do total de habitantes (COELHO et al, 2007; IBGE, 2013).

Considerando esse aumento na expectativa de vida populacional e modificações sistêmicas, cria-se maior necessidade de assistência à saúde, pois conjuntamente ao declínio fisiológico associam-se situações de risco, como infecções respiratórias, neoplasias e doenças crônico-degenerativas (TORRES, 2011).

Sob a ótica da transição demográfica brasileira relacionada ao sexo, constata-se um processo de feminização da velhice, ou seja, quanto mais a população envelhece, mais feminina ela se torna. As mulheres representam, atualmente, 55,5% da população idosa brasileira e 61% do montante de idosos acima de 80 anos (IBGE, 2011).

Este domínio do sexo feminino no envelhecimento faz com que grande número de mulheres vivencie progressiva fragilidade biológica do organismo, situações de agravos à saúde e também ocorrência de doenças crônico-degenerativas, tais como o câncer cervical (SANTOS et al, 2011).

O útero é o órgão mais relacionado à feminilidade, e assim como outros órgãos, sofre influências do envelhecimento, onde ocorre principalmente o evento de hipostrogenismo, com início e instalação após a menopausa. Essa redução da produção hormonal ovariana (estrógeno) pode ocasionar e até mesmo acelerar situações como atrofia do útero, trompas e ovários, modificação no pH vaginal, favorecendo o surgimento de infecções e inflamações pela perda natural da proteção vaginal, representando um alvo de carcinógenos virais e outros tipos de agressores, logo, esta região se predispõe ao desenvolvimento de neoplasias por fatores intrínsecos e extrínsecos (FLORIANO; ARAÚJO; RIBEIRO, 2007; FREITAS; XAVIER, 2006).

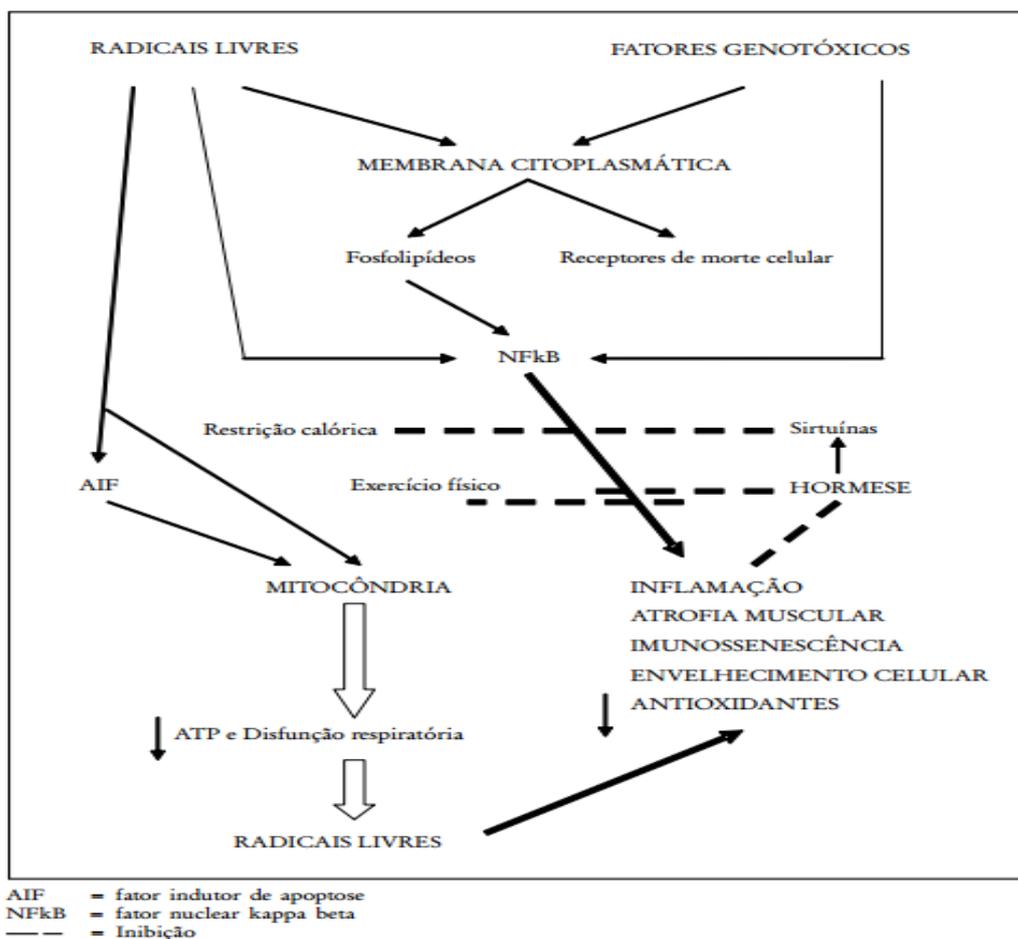
O processo de declínio fisiológico normal do homem é conhecido como senescência, já o envelhecimento associado com doenças/morbididades é conhecido como senilidade (FREITAS; XAVIER, 2006). Neste contexto, se destaca a frequência crescente de casos de infecções, neoplasias e doenças crônico-degenerativas na população geriátrica, dentre elas, o câncer cervical. Outro fato a ser considerado é a imunossenescência, que é o envelhecimento

imunológico associado ao progressivo declínio da função imunológica e natural aumento da suscetibilidade às morbidades acima descritas (AGONDI et al, 2012).

A Figura 1 consegue sintetizar o que ocorre no organismo durante o processo de envelhecimento, justificando o surgimento de processos inflamatórios, o próprio envelhecimento celular e a imunossenescência, assim como as estratégias de defesa do organismo para que esses prejuízos sejam compensados (SILVA, FERRARI, 2011).

Quanto mais o tempo passa, vão ocorrendo maiores danos ao organismo, por tal é de extrema importância à tentativa de manutenção do sistema imunológico, entretanto ao longo da vida, a exposição aos fatores de risco intrínsecos e extrínsecos acaba por ocasionar alterações tanto quantitativas como qualitativas em nível de estruturas celulares e moleculares (TONET, 2008; WACHTER, EVANS, STEINSALTZ, 2013).

Figura 1. Mecanismos celulares e moleculares dos Radicais Livres na senescência e as defesas antienvhecimento.



Fonte: Silva e Ferrari, 2011.

Autores como Tonet (2008) e Mota et al (2009) evidenciam que existem algumas divergências quanto ao processo de imunossenscência, mas o consenso presente é de que as respostas das células T são mais afetadas durante o processo de envelhecimento do que as células B, ambas indispensáveis para a manutenção imune. Entretanto, Agondi et al (2012) ressalta que por redução das atividades de Linfócitos B as células dendríticas (DC) não são tão eficazes, e são elas, uma das mais importantes para eliminação viral do organismo.

Muitas vezes estas modificações orgânicas são vistas como naturais e irreversíveis, de maneira que mesmo na presença de uma doença associada, como é o caso do câncer, o paciente é visto como tendo uma “doença da idade”. Inferindo no fato de pacientes idosos, geralmente, serem sub-tratados ou sub-representados nos testes para doenças como o câncer, uma vez que são considerados inapropriados para recebimento do tratamento padrão da neoplasia (SILVEIRA et al, 2011; VILAÇA ET AL, 2012).

2.2 DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Em nossa sociedade contemporânea os valores culturais são direcionados para a população jovem, tendenciados à discriminação dos idosos em vários aspectos, dentre eles, o direito a sexualidade (VASCONCELOS et al, 2004).

Maschio et al (2011) e Moreira et al (2012) retratam que grande parte da sociedade tenta negar que exista sexualidade na terceira idade, muitos acham “feio” o idoso possuir um relacionamento afetivo. E por conta disso, não reconhecem o idoso como uma população de risco, são muitas vezes considerados como assexuados.

Vale ressaltar que as Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) estão entre as cinco principais causas de procura aos serviços de saúde no Brasil. Além de ser considerado um grave problema de saúde pública a nível mundial (BARCELOS, VARGAS, BARONI, 2008). No Brasil, no ano de 2004 houve o registro de 13% da população idosa infectada por DST. Números crescentes pelo preconceito e dificuldade de prevenção (MASCHIO et al, 2011).

Cezar, Aires e Paz (2012) também destacam que os dados epidemiológicos constataam um aumento progressivo no número de DST em pessoas com idade de 50 a 70 anos. Porém vários autores tratam o assunto apenas como passíveis de infecções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), mas se sabe que existem outras doenças frequentes e causadoras de muitos transtornos na vida do indivíduo, como por exemplo, o HPV.

O autor ainda afirma que há uma barreira na saúde pública para tratar sobre o assunto, pois negam a possibilidade do idoso permanecer sexualmente ativo com parceiros da mesma idade ou mesmo parceiros mais novos. Fator este que contribui para o aumento nos índices de DST em idosos, por esquecer-se da vulnerabilidade fisiológica desses indivíduos (CEZAR, AIRES, PAZ, 2012).

Sabe-se que o HPV é um vírus que infecta aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo, e ainda há informações mundiais de que 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas pelo HPV, um ou mais tipos, durante a vida (INCA, 2014).

Entretanto, Sonnenberg et al (2013) apontam que as DST por terem quadros assintomáticos dificultam o diagnóstico precoce e real levantamento dos valores de prevalência das doenças na população. Em especial pela infecção por HPV ser uma DST combatida espontaneamente pelo sistema imunológico, porém esse mecanismo tem maior eficácia em mulheres mais jovens (INCA, 2014).

Levanta-se ainda a idéia de que os próprios idosos não se atentam para esta possibilidade de estar com alguma DST, muitas vezes por não buscarem as consultas especializadas, o que contribui para os casos de subnotificação das doenças nesta faixa etária, assim como por comportamentos sexuais de risco, relações sem ou pouco uso de preservativos (BEVERLY, 2013).

Destacando ainda que este aumento na ocorrência de DST na terceira idade está relacionado ao fato do idoso não buscar ou mesmo não conhecer estratégias de prevenção em saúde, desde a higiene pessoal, orientações sexuais até o uso de preservativos (MASCHIO et al, 2011).

Há escassa literatura disponível abordando diretamente o HPV como uma doença possível no envelhecimento, talvez em virtude de sua reduzida prevalência nesta faixa etária, todavia, o câncer cervical vem aumentando seus valores de frequência em pessoas idosas, o que se faz de grande relevância a compreensão desta DST no idoso.

2.3 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

No ano de 1933 um estudioso Richard E. Shope identificou que as verrugas seriam causadas por papilomas e que poderiam ser transmitidos por animais para o homem. Descobriu ainda que o agente causador desses tumores era um vírus, denominando-o de *papilomavírus*. Logo depois observaram que estes papilomas poderiam modificar-se de benignos para malignos, progredindo até o carcinoma escamoso (CAMARA et al, 2008).

Posteriormente, na década de 1970, estudos epidemiológicos sugeriram o envolvimento das doenças sexualmente transmissíveis no aparecimento de afecções no sistema reprodutor feminino. E em 1977 indicaram a possibilidade do HPV estar envolvido com as infecções das células escamosas do colo uterino (BEKKERS et al, 2004).

Os HPVs são vírus pertencentes à família *Papillomaviridae*, tem seu genoma composto por uma dupla fita de DNA circular (dsDNA), mas apenas uma das duas cadeias do genoma de DNA do papilomavírus está ativamente transcrita. É um vírus não envelopados, de capsídeo icosaédrico com cerca de 55nm de diâmetro (MÜNGER et al, 2004; ROSA et al, 2009).

O genoma do HPV apresenta aproximadamente 8000 bases pareadas e possui três regiões específicas: uma região tardia (L), contendo dois genes – L1 e L2; uma região precoce (E) que codifica as proteínas envolvidas na replicação viral e controle de transcrição denominadas de E1 e E2, e dos principais genes que se transformam em E6, E7 e E5; e, por último, entre as regiões E e L, encontra-se uma longa região de controle não codificadora (LCR) (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI; 2010).

Seus genes tardios (L1 e L2) tem a função de codificação das proteínas, as quais são componentes estruturais do capsídeo virótico. Essas proteínas são responsáveis pela imunogenicidade do vírus e carregam determinantes antigênicos gênero-específicos. Destacando que esses genes têm sequências altamente conservadas em todos os papilomavírus (CAMARA et al, 2008).

Quanto aos genes precoces, E1 é um helicase, responsável por replicação do DNA virótico. No controle da replicação e da transcrição do RNA virótico, está responsável a proteína E2, E4 se destaca por seu papel no controle da maturação viral e a reorganização do citoesqueleto. As proteínas envolvidas na transformação da célula são E5, E6 e E7 (BRAGAGNOLO; ELI; HAAS, 2010).

Durante uma infecção viral, as proteínas E1 e E2 são as primeiras a se expressarem e formam um complexo em torno da origem da replicação. Estas proteínas agem independentemente ou podem se interagir formando um complexo auxiliar na replicação viral. O produto do gene E1, é uma fosfoproteína nuclear de 68 kDa com atividade ATPase e DNA helicase que se liga na origem de replicação do DNA viral (SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005).

E2 é responsável pelo controle da expressão das proteínas E6 e E7, estando envolvida na repressão do promotor viral precoce, controlando o mecanismo de replicação. Em níveis baixos E2 liga suas sequências de reconhecimento e ativa o promotor precoce, enquanto que em concentrações elevadas reprime a ligação dos fatores de transcrição celular. Essa capacidade de E2 contribui para o controle do número de cópias virais em células indiferenciadas (BRAGAGNOLO; ELI; HAAS, 2010). Quando ocorre a integração do HPV no DNA do hospedeiro, ocorre a ruptura do gene E2. Com isso, a regulação da expressão de E6 e E7 fica descontrolada, e leva a altos níveis de E6 e E7 e, conseqüentemente, a uma proliferação celular aumentada (BRAGAGNOLO; ELI; HAAS, 2010).

E4 ainda não possui uma função bem definida na literatura (MOTOYAMA et al, 2004). O gene E5 não aparece em todos os tipos de HPV, além de poder estar mutilado em alguns outros. A proteína codificada pelo gene E5 tem papel relacionado à transformação induzida por HPVs tipo 1, 6 e 16 e parece ainda operar em conjunto com o Fator de Crescimento Epidermóide (EGF) no sentido de favorecer a proliferação celular. (CRUSIUS; AUVINEN; ALONSO, 1997).

O gene E6 é um dos primeiros genes virais a ser expresso na infecção do HPV. Trata-se de uma proteína de aproximadamente 160 aminoácidos, e nos HPVs de alto risco, diminui a concentração de p53 por acelerar sua degradação proteolítica mediada por ubiquitina ligase. O gene p53 é descrito como sendo o guardião do genoma, é responsável por produzir uma

proteína que controla a replicação do DNA, a proliferação celular e a apoptose. Nas células com DNA alterado, a proteína p53 acumula-se no núcleo e liga-se ao DNA evitando sua replicação. Essa parada no crescimento celular na fase G1 permite à célula restaurar seu genoma. Entretanto, danos irreversíveis requerem a eliminação das células acometidas (KELLEY; KEIGER; LEE, 2005; SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004).

Em relação ao gene E7, este codifica uma proteína que induz a síntese de DNA em células em repouso por se ligar à proteína Rb, liberando o fator de transcrição E2F. Em condições fisiológicas, a proteína Rb é um regulador negativo do ciclo celular na transição da fase G1 para S. No estado hipofosforilado, Rb se liga ao fator transcricional E2F, impedindo sua ação. (DYLSON et al., 1989; WEINBERG, 1995). Com a fosforilação de Rb por quinases dependentes de ciclinas (CDK), em resposta a sinais de proliferação celular, o complexo Rb/E2F se dissocia e E2F é liberado para agir como ativador transcricional de genes envolvidos na proliferação celular (DYLSON et al., 1989; WEINBERG, 1995). A ligação da E7 com a pRb, promove a liberação de E2F e conseqüentemente a entrada da células em fase S, permitindo a replicação de genes do HPV. (ROSENBLATT et al., 2005). A proteína E7 também forma complexos com ciclinas A e E, bem como provoca inativação de p21 e p27 (ZUR HAUSEN, 2000; ZHENG, BAKER, 2006).

A expressão concomitante de E6 e E7 propicia o ambiente celular para a replicação viral. A proteína E6 sozinha não é capaz de immortalizar os queratinócitos humanos primários, mas sua interação com a proteína E7 induz mudanças no comportamento celular, que resulta na immortalização das células infectadas. (SOUSA, 2008). Acredita-se que a expressão das proteínas E6 e E7 sejam responsáveis pelo início e a manutenção do processo que culmina no câncer cervical. (BECHTOLD; BEARD; RAJ, 2003).

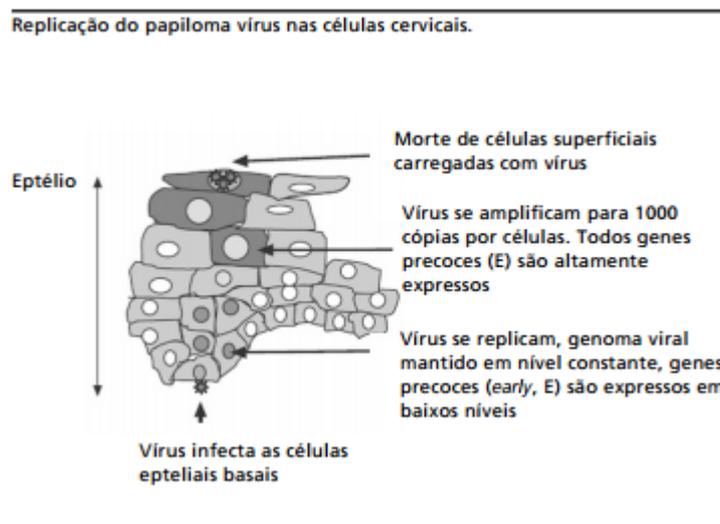
Os papilomavírus possuem tropismo por células do epitélio devido presença de receptores específicos. Seu ciclo de vida está relacionado ao programa de diferenciação da célula hospedeira. O ciclo biológico dos HPVs, na pele ou mucosas, inicia quando as partículas virais penetram nas células da camada profunda, células menos diferenciadas do epitélio escamoso, e que ainda têm atividade mitótica. O *virion* adentra a célula pela interação das proteínas do capsídeo com receptores específicos da superfície celular. Depois de penetrar na célula, o *virion* perde seu capsídeo, expondo seu DNA à ação de enzimas nucleares, o que favorece a expressão dos genes virais (BRENNAN; SYRJÄNEN, 2003; CAMARA et al, 2008;

LONGWORTH, LAIMINS, 2004; BRASIL, 2006; ROSA et al, 2009; LETO et al, 2011).

O vírus pode apresentar seu genoma sob a forma circular (epissomal) ou, em casos de infecção persistente, pode sofrer ruptura na região de E2 e assim se integrar ao DNA celular (CAMARA et al, 2008; ZHENG, BAKER, 2006).

Após ocorrer a penetração viral no hospedeiro, o genoma é transportado para o núcleo das células basais onde será iniciada a transcrição dos genes responsáveis pela replicação viral, esta fase caracteriza-se como fase da inoculação (Fase 0). Depois, há o período de incubação (Fase 1) que varia de 2-3 semanas à 8 meses. A progressão da Fase 1 depende das condições imunológicas do hospedeiro, do tipo de vírus e da permissividade celular (Figura 1) (QUEIROZ; CANO; ZAIA, 2007).

Figura 1. Replicação do HPV nas células cervicais



Fonte: Adaptado de Rivoire et al, 2006.

O HPV possui espécies específicas de contaminação nos humanos, sendo estes os seguintes gêneros: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus*, *Nupapillomavirus*. Esse tipo de classificação é relacionado aos principais subtipos virais como descrito no quadro abaixo (BERNARD ET AL, 2010; LETO ET AL, 2011).

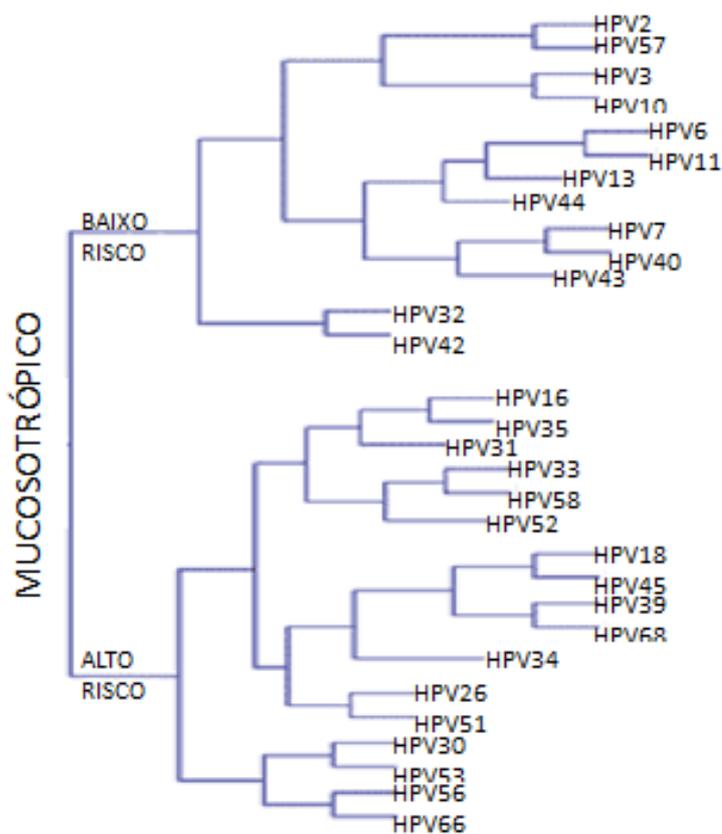
Quadro 1. Classificação de espécies do HPV

Classificação	Subtipos
Alfapapilomavírus (supergrupo A)	HPVs 16 e 18 HPVs 6,11, 7, 2, 27, 57, 3,10
Betapapilomavírus (supergrupo B – subgrupo B1)	HPVs 5 e 8
Gamapapilomavírus (supergrupo B – subgrupo B2)	HPVs 4, 48, 50, 60, 88, 65, 95, 4,5,8
Mupapilomavírus (supergrupo E)	HPVs 1 e 63
Nupapilomavírus (supergrupo E)	HPV 41

Fonte: Adaptado de Leto et al, 2011.

Ainda é possível classificar os tipos de HPV de acordo seu poder oncogênico (Figura 2), distribuídos em baixo ou alto risco oncogênico, tal classificação é dependente da capacidade de transformar a célula hospedeira, como mostra a Figura 2 e a replicação do vírus nas células cervicais, podendo evoluir ao câncer do colo uterino.

Figura 2. HPVs mucosotrópicos e filogenia dos seus potenciais oncogênicos



Fonte: Adaptado de http://www.aacc.org/publications/cln/2007/june/Pages/cover2_0607.aspx

Os vírus de Baixo Risco são associados às infecções benignas do trato genital como o condiloma acuminado ou plano. Estão presentes na maioria das infecções clinicamente aparentes, verrugas genitais visíveis, e podem aparecer na vulva, no colo uterino, na vagina, no pênis, no escroto, na uretra e no ânus. Os HPVs de Alto risco possuem uma alta correlação com as Lesões intra-epiteliais (LIE) de alto grau e carcinomas do colo uterino, da vulva, do ânus e raramente do pênis (FEDRIZZI, 2011). Os subtipos estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2. Classificação dos HPVs em baixo e alto risco na infecção genital

Risco oncogênico	Subtipos
Baixo Risco	6, 11, 42, 43 e 44
Alto Risco	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59 e 68

Fonte: Adaptado de Fedrizzi, 2011.

Os fatores de risco para infecção pelo HPV são: início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros, idade, condições imunológicas, uso de contraceptivos hormonais e outras DSTs como *Herpes simplex* e *Gardnerella vaginalis* (MALAGUTTI; BERGO, 2010). Nas mulheres com quadro de infecção genital, transmissíveis sexualmente, apresentam maior incidência por HPV, possivelmente pelo aumento da secreção no meio vaginal, predispondo ao surgimento de condilomas (QUEIROZ; CANO; ZAIA, 2007).

Em geral, a infecção é auto-limitada, levando de 1 a 2 anos para que o sistema imunológico a resolva. Entretanto, há as persistentes que podem estar relacionadas ao desenvolvimento do câncer, principalmente aquelas que envolvem os HPVs de alto risco oncogênico. Esta persistência pode ocorrer devido à falha de mecanismos imunológicos, como é o caso de mulheres idosas, também pode estar relacionado com a carga viral e variantes moleculares do vírus. O fato de a infecção nem sempre progredir para a neoplasia também sugere que variações interpessoais do sistema imunológico possam ter papel da eliminação da infecção pelo HPV e/ou na sua aquisição (LINHARES; VILLA, 2006; CRUZ; MELO, 2010).

2.4 CÂNCER CERVICAL

Câncer é uma palavra utilizada, desde a antiguidade, como forma de designar tumores malignos, que provocavam invasão nos tecidos normais até estruturas adjacentes, possuindo a capacidade de disseminação para outros órgãos ou tecidos distantes. Já o termo neoplasia, refere-se ao “crescimento novo”, ou seja, a capacidade das células se dividirem de forma autônoma, de forma irregular (FLORIANO; ARAÚJO; RIBEIRO, 2007). Atualmente, a palavra câncer é empregada de forma geral para um conjunto de mais de 100 doenças, todas que tenham em comum, o crescimento desordenado das células, que tendem a posteriormente, invadir os tecidos e órgãos adjacentes (INCA, 2013).

Teschendorff et al (2010) destacam que a idade é um importante fator de risco para o surgimento do câncer, em especial pelas modificações celulares já ocorrerem durante o processo de envelhecimento, o que acaba favorecendo mal funcionamento e diferenciações celulares pré-dispondo o surgimento do tumor.

Por tal, a população geriátrica é muito acometida pelo câncer, e em destaque a população feminina, na qual ocorreu um crescimento nas taxas de mortalidade provocadas pelo câncer, principalmente os cânceres de mama, estômago, cólon/reto, esôfago e de colo do útero (BASÍLIO, MATTOS, 2008, SANTOS et al, 2011).

O Câncer de Colo do Útero chega a acometer cerca de 530 mil mulheres no mundo, sendo que a Organização Mundial de Saúde (OMS) o destaca como sendo o 6º tipo mais ocorrente (em países desenvolvidos), e o 2º tipo mais frequente entre as mulheres, representando um grave problema de saúde pública em virtude de ocasionar altos índices de mortalidade. Do meio milhão de casos novos, registram-se cerca de 260 mil mortes em todo o mundo, ressaltando que 80% destas acontecem em países em desenvolvimento (WOLSCHCK et al, 2007; MALAGUTTI; BERGO, 2010; FONSECA et al, 2010; INCA, 2013).

O Instituto Nacional do Câncer – INCA estima, para o ano de 2014, a ocorrência de 576.000 novos registros de câncer no país, dentre esses 15.590 novos casos de câncer do colo do útero, número mais significativo quando se observa o número de mortes de 5.160, no ano anterior, por câncer do colo do útero (INCA, 2014).

Analisando a frequência da doença no país, a região Norte concentra a maior incidência desse tipo de câncer, com valores de 23,57 casos para cada 100 mil/habitantes. Tão frequente, que vem sendo uma particularidade da região o ultrapasse de casos comparado aos casos de câncer de mama na população feminina (GAMARRA et al, 2010; FONSECA et al, 2010; INCA, 2014).

Complementando as informações anteriores, a previsão para a região Norte é de uma ocorrência de 1.890 casos novos de câncer cervical, sendo que no Estado do Pará haveria registro de 960 casos novos em sua capital Belém, valores que são ratificados por Costa et al (2011), sinalizando que no Estado do Pará, o câncer cervical é o tipo mais incidente na população feminina (INCA, 2014). Registros do DATASUS, anos base 2006-2010, demonstraram 16,5% de óbitos em mulheres acima de 60 anos foi por câncer cervical no Estado do Pará (VILAÇA et al, 2012; DATASUS, 2013).

O câncer de colo uterino vem sendo caracterizado pela existência de picos nos registros de sua incidência. Um desses períodos de pico se situa entre a quinta e a sexta década de vida, entretanto as taxas de mortalidade tendem a aumentar de acordo com o avançar da idade (VILAÇA et al, 2012). É uma doença de curso lento e, dentre todos os tipos de câncer, é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, chegando próximo a 100%, quando diagnosticado precocemente, e podendo ser tratado em nível ambulatorial em cerca de 80% dos casos (DEROSSI et. al., 2001; MALAGUTTI; BERGO, 2010).

No ano de 1988 o Ministério da Saúde e o Ministério da Previdência e Assistência Social associados às diversas Sociedades envolvidas com a questão do câncer de colo uterino, vêm realizando seminários e reuniões de consenso sobre a periodicidade e faixa etária no exame de prevenção do câncer cervical, assim como quanto ao controle de qualidade dos exames citológicos (DERCHAIN, LONGATTO FILHO. SYRJANEN, 2005).

Baseado neste controle destaca-se o rastreamento do câncer cervical que vem funcionando satisfatoriamente, através da realização do exame de citologia, tanto que o mesmo exame está servindo de modelo para outros tipos de tumores (RIVOIRE et al, 2006).

O exame citopatológico ou colpocitologia oncológica cervical (teste de Papanicolaou) consiste na análise morfológica das células do colo do útero, permitindo verificar alterações celulares que possam caracterizar o início da agressão viral ao epitélio cervicovaginal (MALAGUTTI; BERGO, 2010). Esse exame permite, ainda, identificar mulheres com alterações celulares pré-maligna, possibilitando observar uma associação da atividade sexual com o desenvolvimento do câncer de colo de útero (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI; 2010).

Tal exame é recomendado como estratégia de rastreio em mulheres a partir de 25 anos prosseguindo até os 64 anos, e serão interrompidos após esta idade limite, apenas quando pelo menos dois exames da mulher tiverem resultados negativos de maneira consecutiva nos últimos cinco anos (RIBEIRO, SANTOS, TEIXEIRA, 2011). Este exame, também chamado de colcitologia oncológica, é uma das estratégias mais bem sucedidas para a prevenção de câncer. A coleta pode ser realizada em unidades de saúde por profissionais treinados (DERCHAIN, LONGATTO FILHO. SYRJANEN, 2005).

Estudos na região Norte são escassos envolvendo a população com faixa etária maior que 60 anos, todavia, um estudo realizado no Estado do Pará demonstrou que é real a diminuição na frequência da realização do exame Papanicolaou com relação à idade. Em uma comunidade ribeirinha, foram acompanhadas as mulheres que realizavam o exame citológico e observou-se que mulheres com idade entre 59-69 anos realizavam o exame em uma frequência de 15%, valor reduzido bruscamente para mulheres com 70-80 anos com frequência de 5% (COSTA et al, 2011).

Este tipo de câncer possui quadro clínico principal, o perfil assintomático nas fases intra-epiteliais e no início do processo invasivo, passando aos poucos para um perfil sintomático. Com o avançar da neoplasia, surgem alguns sinais como corrimentos, sangramentos durante o ato sexual, sangramentos vaginais inter e intramenstruais, dores no baixo ventre e lombossacrais (RIBALTA, 2005).

O câncer cervical é comumente associado com o baixo nível socioeconômico e cultural, ou seja, com os grupos que têm maior vulnerabilidade social, acentuada pela dificuldade de acesso a rede de serviços de saúde quer por questões geográficas ou por questões culturais, como o medo e preconceitos dos companheiros (BRASIL, 2013).

Maciel et al (2011) corrobora com a informação de que esta “falha” na eficácia do programa x incidência, se deve ao fato de que a cobertura do exame preventivo é maior em mulheres na idade reprodutiva, o que reflete no diagnóstico precoce, geralmente em estágios iniciais do câncer, o que não ocorre nas idosas que geralmente são diagnosticadas tardiamente, já apresentando avanço no processo da doença.

Esta afirmação pode ser confirmada pelos dados de registro do DATASUS, que destacam, no ano base de 2012 - Pará, 8.579 mulheres com idade a partir de 60 anos que realizaram o exame citopatológico, contra 114.322 exames de mulheres em idade adulta (15-59 anos) (BRASIL, 2013).

Na mesma base de dados e com o mesmo ano de referência (2012), as idosas que realizaram o exame citológico, foram registrados apenas 112 casos de realização do exame anatomo patológico, realidade divergente dos dados encontrados em mulheres de idade adulta (15-59 anos), que demonstraram uma frequência de 665 casos quanto à realizações de exames.

O desenvolvimento do Câncer de colo uterino é multifatorial, acreditando-se que fatores restritos ao hospedeiro, como imunidade e hereditariedade, fatores ambientais como o cigarro e álcool, hábitos sexuais, iniciação sexual precoce, uso de contraceptivos orais, multiparidade, além de coinfeção por outros agentes infecciosos como o vírus HIV e *Chlamydia trachomatis* e infecções pelo HPV contribuam para o desenvolvimento do câncer (INCA, 2011; VALDÍVIA et al, 2010). Entretanto, com relação ao HPV, em torno de 90 a 99% das lesões precursoras cervicais e tumores malignos apresentam seu material genético. Indicando que a infecção pelo HPV é causa necessária, mas não suficiente para a ocorrência de câncer de colo de útero. (AYRES e SILVA, 2010, INCA, 2011).

Em base do exposto, e considerando que no Brasil o número de casos diagnosticados em estágio avançado do câncer ainda é muito alto, em especial, do câncer cervical (SANTOS et al, 2011), reflete na importância dos meios de rastreamento e de prevenção de câncer, pois se demonstra a forma mais viáveis na tentativa de minimizar os índices de morbimortalidade na população geriátrica (BASÍLIO, MATTOS, 2008; SILVEIRA et al, 2011).

2.5 INTERAÇÃO ENTRE HPV E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Registros mostram que a associação do vírus HPV com o câncer de colo de útero começou no ano de 1949, quando o patologista George Papanicolaou introduziu o exame mais difundido no mundo para detectar o câncer de colo uterino: o exame Papanicolaou (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

No final da década de 1970 e início da década de 1980, estudos morfológicos apontaram as primeiras evidências concretas da relação entre o Papiloma Vírus Humano e o Câncer Cervical, por compreensão acerca da etiologia da doença. Tais comprovações se deram por meio dos estudos com métodos de biologia molecular, associados à citologia, demonstrando que está relação é obrigatória, mas não suficiente para a persistência viral (MALAGUTTI; BERGO, 2010; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

É considerado como um dos eventos-chave para evolução à carcinogênese, a integração do genoma HPV com um cromossoma hospedeiro. Esta integração do genoma geralmente ocorre perto de locais “frágeis” no genoma humano, e como já descrito anteriormente, ocorre a ruptura do gene E2 e com isso a regulação do, mecanismo da expressão viral E6 e E7 é perdido, levando ao descontrole da replicação celular (MÜNGER et al, 2004).

Moody e Laimins (2010) descrevem que as proteínas p53 e retinoblastoma são os alvos das oncoproteínas E6 e E7 do HPV, alterando reguladores da progressão do ciclo celular, englobando desde manutenção dos telômeros, apoptose e estabilidade cromossômica.

O conceito de que a perda função de repressor E2 pode ser crítico para a progressão maligna, é suportada por experiências que mostram que reexpressão de E2 em linhas celulares de lesões do colo do útero faz com que haja supressão do crescimento, sendo necessário para a manutenção do fenótipo transformado (MÜNGER et al, 2004).

A integração do genoma viral num cromossoma da célula hospedeira leva também a perda de expressão E5, que tem atividades semelhantes, e perturbações de E5 afeta no ciclo dos papilomavírus de alto risco. O fato do HPV E5 não ser geralmente detectável na lesão

cervical após a integração do genoma viral decorre do fato de que E5 é não é necessário para a manutenção do fenótipo transformado (MÜNGER et al, 2004).

Com relação específica ao HPV, em torno de 90 a 99% das lesões precursoras cervicais e tumores malignos, seu material genético está presente, reforçando o seu papel na indução destas neoplasias. A infecção pelo HPV é causa necessária, mas não suficiente para a ocorrência de câncer de colo de útero (AYRES e SILVA, 2010, INCA, 2011). Porém, as chances aumentam quando as lesões cervico-uterinas ocorrem por HPVs de alto risco, em especial os tipos HPV16 e 18, que são os mais frequentemente relacionados ao câncer cervical e anal (RIVOIRE et al, 2006). E mais recentemente, foi identificada associação, com os subtipos HPV45, HPV31 e HPV33 (SÁNCHEZ-LANDER, 2012; BROCCOLO et al, 2013).

A infecção pelo HPV é autolimitada, sendo resolvida pelo sistema imunológico, mesmo as infecções com os genótipos de HPV oncogênico. Apenas em mulheres que apresentem infecções persistentes, o que possibilita a integração do DNA viral ao DNA do hospedeiro, podem desenvolver lesões cervicais malignas. Logo, a integração do genoma viral se faz presente em todos os casos de câncer do colo do útero, o que é colocado como uma condição necessária para o desenvolvimento de neoplasia (DELUCA et al, 2004).

Além da integração do vírus, destacam-se outros fatores associados à infecção pelo HPV que podem levar ao câncer como o tabagismo, alimentação com baixa ingestão de vitaminas, uso de drogas ilícitas, consumo de álcool, múltiplos parceiros, idade e condições imunológicas (MALAGUTTI; BERGO, 2010; BRAGAGNOLO; ELI; HAAS, 2010).

O HPV após se alojar no epitélio cervical feminino, leva em média entre 15 e 20 anos para causar lesões que poderão evoluir para o câncer. Dependendo de quando a mulher se infectar, a doença só aparecerá em idade mais avançada, ou seja, na população da terceira idade (MALAGUTTI; BERGO, 2010). Com isso é necessário o estudo mais aprofundado relacionado à população geriátrica, uma vez que não estão fora do grupo de risco e mais ainda por estarem em segundo lugar nos grupos de mortalidade pela doença.

3. OBJETIVOS

3.1.OBJETIVO GERAL

Realizar a avaliação clínico-epidemiológica da infecção genital pelo HPV em mulheres idosas na região metropolitana de Belém.

3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a prevalência da infecção cervical pelo HPV em mulheres idosas
- Avaliar a prevalência dos subtipos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58
- Avaliar fatores de risco sócio-demográficos, comportamentais, sexuais, contraceptivos, reprodutivos e clínicos – ginecológico associados à infecção pelo HPV em mulheres idosas;
- Correlacionar os fatores de risco com a prevalência da infecção cervical pelo HPV em mulheres idosas;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo caracteriza-se como do tipo transversal descritivo e analítico.

4.2. PERÍODO DO ESTUDO

Foram coletadas amostras durante o período o de Setembro de 2013 a Janeiro de 2014.

4.3. POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado com 159 idosas consultadas e atendidas em Unidades Municipais de Saúde de Belém (Marambaia, Jurunas, Telégrafo), assim como em Unidades Especializadas (Casa do Idoso e Casa da Mulher). Foram coletadas as amostras, em conjunto à aplicação de um questionário. Os exames citológicos foram realizados em parceria com as instituições e profissionais das referidas unidades.

A detecção do DNA do HPV por biologia molecular foi realizada no Laboratório de Imunopatologia do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, onde foram feitas a detecção e tipagem do vírus HPV, bem como a avaliação dos questionários epidemiológicos e análises estatísticas.

4.4. COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada através de questionário padronizado (APÊNDICE B), onde foram obtidos dados da paciente abrangendo dados sociodemográficos como: idade, escolaridade, situação conjugal, dados comportamentais, uso de drogas, álcool, fumo, dados sexuais e reprodutivos, coitarca, número de parceiros, número de filhos, uso de preservativos e contraceptivos orais para estudo epidemiológico na população estudada. A coleta do material biológico para o colpocitológico e para a realização dos métodos em biologia molecular foi realizada por profissionais técnicos de enfermagem e enfermeiras habilitados nas unidades de atendimento.

4.4.1 Isolamento do DNA

Para obtenção de DNA das células cervicais, o material foi coletado através de raspado com escova estéril (kit para coleta de colpocitologia oncológica da Libbs®) da mucosa cervical. A escova foi mergulhada em um tubo de 15 mL com PBS (solução salina tamponada com fosfato), a qual posteriormente foi lavada no PBS para que as células ficassem em solução. Em seguida, o tubo passou pelo processo de centrifugação a 2000 rpm para a precipitação das células, foram lavadas 3 vezes com PBS. Sendo que na última lavagem permaneceu em 200 µL de PBS sobre o pellet de células e, em seguida, a amostra foi congelada em freezer -20°C. O DNA foi extraído utilizando o kit PureLink (Invitrogen) de acordo com o fabricante.

4.4.2 PCR para detecção do HPV

Para pesquisa de HPV foram utilizados dois procedimentos de PCR: o primeiro para a detecção e o segundo para a tipagem. Para controle da extração foi utilizado um par de oligonucleotídeos iniciadores de amplificação do gene da globina (a presença da globina atesta a qualidade da amostra, ou seja, existe DNA adequado para a PCR). As amostras positivas foram tipadas para os vírus dos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58.

PCR 1 (detecção do DNA do HPV): 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 MgCl₂, 50 mM KCl, 0.02mM dNTP, 200 nM de oligonucleotídeos iniciadores, MY9 e MY11 (específicos para detecção de HPV) (BAUER et al, 1991) e 0,25 unidades de Taq polimerase. A reação de PCR iniciou com um ciclo de desnaturação à 94°C por 5 minutos, e seguiu-se de 40 ciclos da amplificação, sendo que cada ciclo consistiu-se de 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. As amostras foram submetidas à eletroforese em gel de agarose a 1% em TBE (Tris-borato EDTA). As amostras positivas apresentaram uma banda de 440 pb (pares de base).

PCR 2 (Tipagem das amostras positivas para HPV): feita por PCR em tempo real, e utilizadas sondas PrimeTime (IDT) específicas para cada subtipo testado e kit Platinum® qPCR SuperMix-UDG (Invitrogen). Para cada amostra foi utilizado 0,1 µg de DNA, 200 nM de cada oligonucleotídeo iniciador, 0,1µL de ROX Dye, 10 µL de tampão de reação e água Milli Q autoclavada qsp 20 µL. Sendo executados 40 ciclos de 95°C por 30 segundos e 60°C por 60 segundos. Os resultados foram analisados pelo StepOnePlus V2 software.

4.4.3 Citopatologia

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

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram tabulados em um banco de dados elaborado no Programa Excel 2007 para realização da análise estatística. Para análise estatística, foi usado o Software BioEstat 5.3 sendo apresentados sob a forma de tabelas e/ou histogramas, curvas de tendência, etc. As variáveis contínuas foram analisadas pelo estudo de medidas de tendência central como média e mediana, bem como por medidas de variabilidade como coeficiente de variância e desvio-padrão (Kramer & Feinstein, 1981). As hipóteses foram avaliadas de acordo com as variáveis do estudo, seguindo os seguintes testes: qui-quadrado, exato de Fisher e/ou Teste Binomial de acordo com os valores obtidos (Cochran, 1953; Fisher & Yates, 1948).

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho seguiu as recomendações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos CEP do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, após aprovação do CEP NMT/UFPA (Parecer: 401.991 – ANEXO I). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), utilizado na pesquisa, foi explicado de forma verbal a cada paciente e aplicado antes da coleta de dados.

No TCLE foi possível esclarecer informações quanto à utilização do material biológico, dados clínicos da avaliação, as características do exame, o sigilo dos dados obtidos e a livre decisão de participação do indivíduo. Exigiu-se que, todos os participantes da amostra, autorizassem a sua participação no estudo através da assinatura, para que se possa dar prosseguimento na coleta dos dados.

5. RESULTADOS

O estudo contou com a população de 159 idosas que realizaram o exame de colpocitologia oncotica cervical, popularmente conhecido como exame preventivo de Papanicolaou, que faz parte do Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero (PCCU) em cinco Unidades de Saúde do município de Belém.

As mulheres pesquisadas apresentaram média de idade de $67,98 \pm 6,42$ anos, sendo em sua maioria viúvas (35,86%), com nível de escolaridade variando entre analfabetas ou com ensino fundamental incompleto (78%), como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Descrição da situação conjugal e escolaridade das idosas pesquisadas - Belém, Pará, Brasil, 2014.

Variáveis	n/N	%
Situação Conjugal		
Solteira	27/159	16,98
Casada/União Estável	51/159	32,07
Divorciada	24/159	15,09
Viúva	57/159	35,86
Nível de Escolaridade		
Analfabeta/Fundamental Inc.	124/159	78,00
Fundamental Completo	16/159	10,06
Médio Completo/Incompleto	13/159	8,17
Superior Completo	6/159	3,77

No que tange aos fatores de risco para aquisição do HPV, a maioria das idosas (89,30%) apresentou início da vida sexual após 16 anos, alegando, em sua maioria, ter se relacionado com apenas um parceiro durante a vida (54,71%). Além disso, grande parte (67,93%) não possuem mais vida sexual ativa, como descreve a Tabela 2.

Tabela 2. Descrição das variáveis encontradas quanto exposição aos fatores de risco para HPV das idosas pesquisadas - Belém, Pará, Brasil, 2014.

Variáveis	n/N	%	Média ± DP
Idade da coitarca			
≤16 anos	39/159	24,52	12,58 ± 2,54
>16 anos	120/159	75,47	20 ± 3,82
Não Lembra	5/159	3,14	-
Parceiros sexuais na vida			
1 parceiro	87/159	54,71	1
≥ 2 parceiros	72/159	45,29	3,27 ±1,52
Parceiros no último ano			
1	51/159	32,07	-
Nenhum	108/159	67,93	-
Parceiros Novos no último ano			
1	2/159	1,25	-
Nenhum	157/159	98,75	-

Perante as mulheres pesquisadas, um número expressivo correspondente a 66,67% do total não fizeram uso de anticoncepcionais orais durante a vida (Tabela 3).

Um número mais significativo ainda de mulheres (88,05%) não utilizavam o preservativo durante as relações sexuais ao longo da vida (Tabela 3).

Assim como a maior parte (89,94%) são múltiparas e realizam o exame preventivo frequentemente durante a vida. Em 71,07% dos casos não realizaram tratamento de reposição hormonal pós-menopausa (Tabela 3).

Tabela 3. Descrição das variáveis anticoncepcionais, reprodutivas e ginecológicas das idosas - Belém, Pará, Brasil, 2014.

Variáveis	n/N	%	Média de uso
Pílula na Vida			
Sim	53/159	33,33	5 anos/uso
Não	106/159	66,67	-
Uso de Preservativo na Vida			
Sim	19/159	11,95	-
Não	140/159	88,05	-
Frequência de Uso			
Não fazia uso	140/159	88,05	-
Às vezes	9/159	5,67	-
Todas as relações	10/159	6,28	-
Gravidez			Mínimo / Máximo
0 ou 1 gestação	16/159	10,06	0 / 1
≥ 2 gestações	143/159	89,94	2 / 17
Média de Idade da 1ª gestação	-	-	21,61 ± 9,74
PCCU na Vida			
Primeiro	7/159	4,40	-
2 a 3 vezes	15/159	9,43	-
4 a 5 vezes	18/159	11,32	-
6 a 10 vezes	16/159	10,06	-
Mais de 10 vezes	103/159	64,79	-
Reposição Hormonal			
Sim	46/159	28,93	-

Não	113/159	71,07	-
Reposição Hormonal Atual			
Sim	6/159	3,77	-
Não	153/159	96,23	-

Durante a pesquisa, foram registradas informações dos hábitos de vida como o tabagismo e etilismo, demonstrados na Tabela 4, uma porcentagem de 52,20% das idosas fumaram durante a vida, variando em número de cigarro de 2 por dia e máximo de 80 por dia. Por outro lado, a maioria 56,50% não apresenta hábito de etilismo, várias dessas idosas apenas experimentaram alguma bebida alcoólica e não perpetuaram o hábito.

Tabela 4. Variáveis de hábitos como tabagismo e etilismo das idosas pesquisadas - Belém, Pará, Brasil, 2014.

Variáveis	n/N	%
Tabagismo		
Sim	83/159	52,20
Não	76/159	47,80
Tabagismo Atual		
Sim	3/159	2,44
Não	156/159	97,56
Etilismo		
Sim	69/159	43,40
Não	90/159	56,50
Etilismo Atual		
Sim	28/159	17,61
Não	131/159	82,39

Através do resultado citológico do exame das idosas, se observou na maioria dos casos (57,86%) que as idosas tinham resultados considerados dentro dos padrões de normalidade ou com quadro de inflamação. Na análise da microbiologia vaginal, grande parte das idosas, em 54,71% dos casos, apresentou infecção causada por presença de *Cocos e Bacilos*. Informações apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados de Citologia e Microbiologia Vaginal da população pesquisada - Belém, Pará, Brasil, 2014.

Citologia	n/N	%
Normal/Inflamatória	92/159	57,86
Atrofia/Inflamatória	63/159	39,62
ASCUS	3/159	1,90
ASCUH	-	-
LIE de baixo grau	-	-
LIE de alto grau	1/159	0,62
ASGUS	-	-
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	-	-
Carcinoma de células escamosas	-	-
Microbiologia vaginal		
<i>Lactobacilus</i>	16/159	10,06
<i>Cocos/Bacilos</i>	87/159	54,71
<i>Gardenerella vaginalis</i>	5/159	3,15
<i>Candida sp</i>	5/159	3,15

A realização da detecção do DNA do HPV por PCR mostrou a prevalência de 6,28% (10/159) desta infecção nas mulheres idosas. Sendo que as idosas com o vírus tem média de 66,88 anos de idade.

Observando que a prevalência da infecção pelo HPV sofreu influência com o passar da idade. Na faixa etária de 60-69 anos a prevalência foi de 6,9% (7/101); nas idosas com idade entre 70 a 79 anos apresentaram prevalência de 4,6% (2/47); e em idosas com idade igual ou maior que 80 anos, a prevalência foi de 9% (1/11).

Identificou-se, ainda, que a maior prevalência da infecção pelo HPV ocorreu entre as idosas casadas e com ensino fundamental completo ou médio incompleto, porém não foi estatisticamente significativa (Tabela 6).

Tabela 6. Associação da presença de HPV com a situação conjugal e nível de escolaridade - Belém, Pará, Brasil, 2014.

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		N	Freq		
Situação Conjugal					
Casada	51	4	7,84%		0,41
Solteira/Divorciada/Viúva	108	6	5,55%		
Escolaridade					
Analfabeta/Fundam Incomp	124	8	6,45%		0,34
Fundam.Comp/Médio. Incomp	16	2	12,5%		
Médio Comp./Superior Incomp/Comp	19	-	-		

*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher.

**Associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

A Tabela 7 demonstra a associação entre os fatores de risco sexuais presentes nas idosas pesquisadas. Os dados demonstram que não há relevância estatística ($p=0,46$) entre infecção pelo HPV e a idade de coitarca menor ou igual a 16 anos.

Todavia, pôde-se verificar que dentre as mulheres sexualmente ativas (49 idosas) ocorreu à infecção por HPV em sete (07) casos, dando uma prevalência de 14,28%. Já a prevalência em mulheres sem vida sexual ativa foi de 2,72%, informações com valores estatisticamente significantes, $p = 0,0161$. E ainda, o estudo demonstra que há relevância em casos de mulheres expostas a multiplicidade de parceiros durante a vida ($p=0,006$) (Tabela 7).

Das idosas com HPV apenas uma dessas mulheres alegou ter se relacionado com apenas um parceiro, enquanto que das outras 09 apresentaram mínimo de 02 e máximo de 10 parceiros durante a vida. Apesar de não haver significância estatística, vale ressaltar que as mulheres que tiveram 01 parceiro sexual no último ano tinha maior probabilidade de se infectar com HPV (Tabela 7).

Tabela 7. Fatores de risco sexuais e presença do HPV nas idosas do estudo - Belém, Pará, Brasil, 2014.

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		N	Freq		
Coitarca					
≤ 16 anos	39	3	7,69%		0,46
> 16 anos	120	7	5,83%		
Parceiros sexuais durante a vida					
1 parceiro	87	1	1,14%		0,006**
≥ 2 parceiros	72	9	12,50%		
Parceiros sexuais no último ano					
Até 1 parceiro	51	6	11,76%		0,07
Nenhum parceiro	108	4	3,70%		
Sexualmente Ativas					
Sim	49	7	14,28%		0,0161**
Não	110	3	2,72%		
Parceiros sexuais novos no último ano					
1 ou mais parceiros	2	1	50%		0,16
Nenhum parceiro	157	9	5,73%		

*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher.

**Associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Encontra-se na Tabela 8 a relação entre os fatores de risco contraceptivos e reprodutivos das idosas infectadas pelo HPV, identificando que não houve relações estatisticamente significativas quanto à exposição a tais fatores de risco.

Tabela 8. Fatores de risco contraceptivos e reprodutivos e presença do HPV - Belém, Pará, Brasil, 2014.

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor
		N	Freq		
Preservativos na vida					
Às vezes/Em todas as relações	19	1	5,26%		0,66
Não fazia uso	140	9	6,42%		
Pílula na vida					
Sim	53	2	3,77%		0,31
Não	106	8	7,54%		
Gravidez					
0 a 1 gestação	16	1	6,25%		0,73
2 ou mais gestações	143	9	6,29%		
PCCU na vida					
Primeiro	7	0	0%		-
2 a 3 vezes	15	2	13,33%		0,15
4 a 5 vezes	18	2	11,11%		0,22
6 a 10 vezes	16	2	12,50%		0,17
Mais de 10 vezes	103	4	3,88%		0,19
Reposição Hormonal					
Sim	46	4	8,69%		0,33
Não	113	6	5,30%		

*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher/Teste binomial

**Associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Houve uma porcentagem importante, registrando em 9,63% dos casos de idosas com HPV associado ao hábito de tabagismo durante a vida, mesmo não possuindo este hábito atualmente, essa associação demonstrou significância estatística com valor de $p=0,03$, descrito na Tabela 9.

Tabela 9. Fatores de risco comportamentais e a presença do HPV - Belém, Pará, Brasil, 2014.

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		N	Freq		
Uso de álcool na vida					
Sim	69	5	7,24%	0.46	
Não	90	5	5,55%		
Frequência de uso de álcool					
1 a 4 dias/semana	12	2	16,6%		
1 a 4 dias/mês	31	2	6,45%		
Menos de 1 vez/mês	26	1	3,84%		
Tabagismo atual					
Sim	3	0	0%		
Não	156	10	6,41%		
Tabagismo na vida					
Sim	83	8	9,63%	0,03**	
Não	76	2	2,63%		

*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher/ Teste Binomial

**Associação estatisticamente significativa ($p<0,05$)

Por fim, o estudo pôde demonstrar que das idosas infectadas com HPV todas apresentaram resultado normal ou inflamatório em sua citologia, todas apresentaram resultado igual na microbiologia vaginal, apenas com a presença de *Cocos e Bacilos*. Em nenhum resultado de citologia foi sugerida a presença de HPV (Tabela 10).

A última tabela não demonstrou significância estatística no que refere o resultado do exame PCCU, todavia, é importante ressaltar que a prevalência de 6,28% (IC95%: 3,14%-9,43%) de HPV em idosas se deu em resultados normais e ainda foi observada a presença do subtipo 16 em 10% das pesquisadas. As outras amostras não puderam ser tipadas com as sondas utilizadas.

Tabela 10. Resultado da Citologia e presença do HPV das idosas - Belém, Pará, Brasil, 2014.

Variáveis	N	DNA HPV		OR	p-valor*
		N	Freq		
Citologia					
Normal (inflamatório/atrofia)	155	10	6,45%		0,78
Alterada	4	0	-		
Citologia descritiva					
Inflamatória	92	5	5,43%		
Atrofia/inflamatória	63	5	7,93%		
ASCUS	3	0	-		0,39
LIE de baixo grau	-	0	-		
LIE de alto grau	1	0	-		
Microbiologia vaginal					
<i>Lactobacilus</i>	16	0	-		
<i>Cocos/bacilos</i>	87	10	11,5%		0,08
<i>Gardenerella vaginalis</i>	5	0	-		
<i>Candida sp.</i>	5	0	-		

*Teste Exato de Fisher

**Associação estatisticamente significativa (p<0,05)

6. DISCUSSÃO

A atenção à saúde da pessoa idosa tem chamado cada vez mais atenção, em virtude da maior expectativa de vida no mundo e no país. Em especial, a saúde sexual na terceira idade. Assunto pouco abordado, porém que tem despertado grande interesse dos profissionais de saúde, uma vez que os idosos estão permanecendo sexualmente ativos por mais tempo.

Apesar destes dados sobre as relações sexuais estarem sofrendo modificações, em aspectos tratados quanto às doenças sexualmente transmissíveis nesta idade, as políticas públicas ressaltam apenas o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), mas a realidade vem sendo modificada com o passar dos anos, e se faz necessária à atenção para outros agentes etiológicos, como por exemplo o HPV.

A presente pesquisa demonstrou a prevalência de 6,28% de infecção pelo HPV nesta população de idosas. Separando por faixa etária, observa-se que, ao passar da idade a prevalência de HPV foi decrescente: faixa etária de 60-69 anos com 6,9% (7/101), 70 a 79 anos com 4,6% (2/47) e 80 anos ou mais com 9% (1/11).

Estes números que se fazem de grande importância, em virtude dos atuais índices crescentes de DST em idosos, e mesmo em razão de um segundo pico modesto de ocorrência da infecção pelo HPV em mulheres com idade de 55 anos ou mais (AUGUSTO ET AL, 2014). O trabalho de Pinto, Fuzii e Quaresma (2011) mostraram que em mulheres acima de 45 anos apresentou-se um segundo pico da infecção pelo HPV na população de Belém, sendo de 12,9% nas de 26 a 44 anos para 14,5% nas de 45 ou mais anos.

Girianelli, Thuler e Silva (2010) identificaram um recrescimento na curva de infecção pelo HPV a partir dos 55 anos, o que faz inferir que realmente as mulheres idosas sexualmente ativas possam estar mais expostas à infecção pelo HPV, fato importante por relação direta com o surgimento do câncer do colo do útero, tornando-se imprescindível maior investigação dessa infecção para esta população.

Contrariando a afirmação anterior, Rama et al (2008) explica que pesquisas ainda não bem definidas demonstram o decréscimo da prevalência de HPV em mulheres com idade

igual ou superior a 55 anos, mesmo em idosas ativas sexualmente, afirmando que as pesquisas não estão conseguindo demonstrar associação concreta ao comportamento sexual com a infecção pelo HPV, uma vez que mesmo que as mulheres idosas estejam com maiores índices de manutenção sexual, a prevalência de HPV continua diminuindo nesta população.

Essa pesquisa pode mostrar que uma porcentagem de 32,07% das idosas ainda mantém relações sexuais atualmente. Batista et al (2011) colaboram com a informação, mostrando em sua pesquisa que das 165 idosas investigadas, 24,8% delas encontram-se sexualmente ativas.

Verificando a prevalência da infecção pelo HPV, verificou-se que foi de 14,28%. Já as mulheres sem vida sexual apresentaram prevalência de 2,72% ($p = 0,0161$). Mostrando assim que muitas idosas estão retomando/mantendo a vida sexual ativa, e em consequência disso, aumentando a exposição à infecção pelo HPV. Comparando com o resultado da prevalência da infecção pelo HPV na população geral da cidade de Belém, que foi de 15% (PINTO ET AL, 2011), esta prevalência é muito semelhante.

Esta exposição maior pode ocorrer pela falta de orientação e de cuidados para não contraírem alguma DST. Informação sustentada por Beverly (2013) que ressalta em sua pesquisa que a prática do sexo, por idosos, é realizada sem o uso do preservativo. Novamente esta realidade é confirmada pelo estudo, onde apenas uma das idosas infectadas disse fazer uso do preservativo em todas as relações.

Quanto ao estado civil, o HPV encontra-se mais presente em mulheres com relações sexuais com companheiros, casadas ou em união estável. Suzuki et al (2007) identificou 65,9% das mulheres infectadas, em climatério, como sendo casadas. Da mesma forma que neste estudo, onde das idosas infectadas 40% eram casadas, provavelmente por manutenção ao casamento. Muitas idosas relatavam que necessitavam cumprir o papel de esposas, mesmo que houvesse a possibilidade de os parceiros terem outro relacionamento extraconjugal, o que pode ser uma possibilidade para a frequência de HPV nesta faixa etária.

Sob a ótica referente ao nível de escolaridade e as condições socioeconômicas da população se faz marcante a presença crescente de doenças sexualmente transmissíveis, em especial em países em desenvolvimento como o Brasil, principalmente na região Norte. Neste

estudo verificou-se que grande parte das idosas não possui bons níveis de escolaridade, ou são analfabetas ou têm ensino fundamental incompleto (78%). Talvez um dos grandes motivos de não realizarem o exame para prevenção do câncer de colo uterino, porém vale ressaltar que das idosas infectadas pelo HPV, a maior frequência do vírus foi em idosas com o fundamental completo ou o nível médio incompleto.

Em um estudo realizado na África do Sul confirma que quanto menor nível de instrução maior possibilidade de infecção pelo HPV, no estudo, ocorreram 129/179 casos de mulheres com idade igual ou maior que 55 anos infectadas pelo HPV (RICHTER ET AL, 2013). O autor não faz menção à ligação de DST com escolaridade e/ou condições socioeconômicas, todavia, sabe-se que quanto mais desfavorecida a população menor o acesso à saúde ou a tratamentos específicos.

Suzuki et al (2007) destaca que fatores sociais, ambientais e atividade sexual precoce (antes de 18 anos), multiplicidade de parceiros e outros fatores também podem ser relevantes para ocorrência da infecção pelo HPV. Esta informação pode ser ratificada no presente estudo, onde das 10 idosas infectadas pelo vírus, em uma frequência de 7,69% eram idosas com início sexual precoce (< 16 anos), mesmo sem significância estatística pode-se inferir que se trata de um importante fator de risco para a infecção.

Outro fator de risco que merece destaque é quanto à multiplicidade de parceiros durante a vida, pois quanto maior a diversificação maiores chances de contrair DST. Neste estudo foi observado que 90% das idosas tiveram relação com 2 ou mais parceiros durante a vida, havendo casos de até 10 parceiros sexuais. Mulheres que tiveram 2 ou mais parceiros na vida apresentaram maiores chances de se infectar com HPV, sendo significativa estatisticamente. Já em relação a parceiros novos no último ano, as mulheres que tiveram apresentaram maior prevalência de HPV.

Essa multiplicidade de parceiros ou mesmo o número de parceiros novos no último ano, são tratadas por Rama et al (2008) como possíveis explicações para o segundo aumento na prevalência de infecção pós-menopausa. Uma vez que estariam em uma exposição diferente ao HPV, diferentes gerações, ou mesmo a reativação da infecção latente, em virtude da redução progressiva da imunidade específica. Perante o processo de imunossenescência, a idosa não conseguiria a mesma eficácia na expulsão do patógeno, em especial, se fossem

diversificados subtipos do vírus (AGONDI et al, 2012). Fato este que justifica o estudo na população geriátrica, a qual esta exposta a infecções ou reinfecções pelo HPV, podendo evoluir ao câncer cervical, frequente nesta faixa etária.

Assim como a multiplicidade de parceiros, o hábito do tabagismo é considerado um importante fator de risco não só para a infecção do HPV como para o desenvolvimento do câncer, também em razão da ineficácia do sistema imunológico da idosa (MALAGUTTI; BERGO, 2010; BRAGAGNOLO; ELI; HAAS, 2010).

Os dados encontrados no trabalho demonstraram significância estatística ($p=0,03$) para a correlação entre a presença do vírus e o hábito de tabagismo durante a vida. Corroborando com os achados, Pinto et al (2011) encontrou em seu estudo uma associação também significativa ($p=0,0344$) do HPV em mulheres fumantes de 45 anos ou mais.

Atualmente nenhuma idosa faz uso do cigarro, todavia, sabe-se que o cigarro tem efeito cumulativo sobre várias funções do organismo. Um efeito que é relatado é a interferência do tabaco no sistema imunológico, e sua ligação com a infecção pelo vírus (TORRES et al, 2011).

A diminuição da resposta contra o vírus pode levar a infecções persistentes e aumentar as chances do desenvolvimento de câncer. Vários estudos já demonstram um menor número de células de Langerhans na cervix de mulheres fumantes. Além disso, a maior exposição direta do DNA de células epiteliais cervicais à nicotina e a cotidina, assim como de outras substâncias componentes da fumaça do cigarro pode levar a mutações, propiciando o desenvolvimento do câncer (PINTO, TULIO, CRUZ, 2002).

Desta forma Rosa et al (2009) retrata o tabagismo como co-fator na evolução da neoplasia cervical, mostrando que quanto maior o tempo de exposição ao cigarro torna-se um fator de risco importante para o câncer cervical. Diante do exposto, as idosas que apresentam infecção pelo HPV devem ser orientadas e acompanhadas pelo médico de maneira que possam receber o tratamento e minimizar a possibilidade de evolução neoplásica.

A variável quanto ao uso de contraceptivos orais por tempo prolongado ou o uso de reposição hormonal, não se fez indicativo da infecção pelo vírus nesta população estuda, mas

se sabe que estes componentes hormonais podem interferir na resolução das lesões decorrentes do HPV, trata-se de dois fatores de risco tanto para a infecção viral como para a evolução a lesões cancerígenas (PINTO, TULIO, CRUZ, 2002).

Entretanto, levanta-se a informação de que a contracepção hormonal por menos de cinco anos não tem se relacionado com risco para desenvolvimento da infecção ou da neoplasia (ROSA et al, 2009). Dados compatíveis com o da pesquisa, pois as idosas apresentaram média de exatos cinco anos de uso do contraceptivo.

Após verificação dos fatores de risco para a infecção, observou-se outro fato muito abordado atualmente, que em 155 (97,48%) dos exames citológicos das idosas foram considerados dentro dos parâmetros de normalidade, sem indicativo de infecção pelo HPV. Dados compatíveis com os encontrados por Augusto et al (2014), que identificou 311 (92%) de resultados negativos no exame citopatológico, porém dentre estas, existiam mulheres infectadas pelo HPV, assim como Fonseca, Godoi e Silva (2010) que encontraram 53 (94,7%) dos resultados negativos.

As informações anteriores são preocupantes ao serem confrontadas com um estudo realizado no Laboratório Central do Estado do Pará que identificou uma frequência muito menor, na realização do PCCU, em mulheres com idade igual ou maior do que 60 anos (4,91%), entretanto dos resultados sugestivos de lesões malignas no colo do útero 40% (10/25) dos casos foi registrado nesta mesma faixa etária (SOUSA et al, 2011).

Em especial, por tratar-se de mulheres idosas, o exame preventivo é realizado cada vez menos, por não acharem necessário o acompanhamento ginecológico. Porém a pesquisa mostra que é necessário um novo olhar sobre a idade preconizada para realização do exame, e mesmo os parâmetros para sua aplicabilidade, já que estas mulheres podem estar com a infecção e não ser constata no exame de colpocitologia.

Um estudo realizado em Passo Fundo no ano de 2010 mostrou que de 73 idosas apenas 34% realizam este exame periodicamente (uma vez ao ano), em contrapartida, 36% nem lembram a última vez que realizaram o exame Papanicolaou, desta forma contribuindo para que aumente cada vez mais o subdiagnóstico. Esse mesmo estudo também ressalta que a vergonha é um fator que leva as idosas a não realizarem o exame preventivo (FONSECA,

GODOI, SILVA, 2010). O que também foi comprovado neste estudo, onde muitas se recusavam a realizar o exame por vergonha ou mesmo por não estarem mais sexualmente ativas.

Llewellyn et al (2012) chegaram a conclusão de que não há um serviço de testes para DST adequado para todos os pacientes, principalmente considerando a relação com cada idade. Muitas idosas possuíam a redução de secreção cervical, o que dificultava a coleta do exame assim como a sua análise real e fidedigna.

Atualmente autores estão em discussão no campo de prevenção do HPV por meio da vacinação, porém Sanjose et al (2013) destaca que a vacina possa estar surtindo efeito na prevenção do câncer cervical em mulheres até 65 anos, com o avançar da idade não foram observados resultados tão efetivos. Por tal, apesar da baixa prevalência e de apenas uma idosa ter sido tipada com o HPV 16, que é sem dúvida o subtipo de maior poder carcinogênico (PITTA ET AL, 2010), faz-se imprescindível o acompanhamento desta população, para que os índices de câncer cervical possam reduzir nesta faixa etária e para que haja maior incentivo às idosas no que tange o cuidado com sua saúde feminina.

7. CONCLUSÃO

- A prevalência geral da infecção pelo HPV nas idosas foi de 6,28%.
- A prevalência da infecção pelo HPV foi influenciada pelo avançar da idade, o que revelou que mulheres com idade entre 60 a 69 anos apresentaram prevalência de 6,9%, já a mulheres com 70 a 79 anos apresentaram prevalência de 4,6% e mulheres com 80 anos ou mais apresentaram prevalência de 9%.
- Outro fator importante que interferiu na prevalência foi o fato da permanência de vida sexual ativa. As mulheres com vida sexual ativa apresentaram prevalência de 14,28%, sendo muito superior à encontrada nas mulheres sem atividade sexual que foi de 2,72% .
- O número de parceiros na vida foi um fator de risco associado, que demonstrou que mulheres que tiveram 2 ou mais parceiros apresentaram maior prevalência da infecção pelo HPV
- O hábito de fumar também foi outro fator importante para a prevalência da infecção pelo HPV. Mulheres que fumaram durante a vida tiveram maior prevalência de HPV em relação às mulheres que nunca fumaram, mesmo não mantendo este hábito nos dias de hoje.

REFERÊNCIAS

AGONDI, R.C.; RIZZO, L.V.; KALIL, J.; BARROS, M.T. Imunossenescência. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** – Vol. 35. Nº 5, 2012.

AUGUSTO, E.F.; SANTOS, L.S.; OLIVEIRA, L.H.S. Detecção do papilomavírus humano em citologias cervicais de mulheres atendidas no Programa Saúde da Família. **Rev. Latino-Am. Enfermagem** jan.-fev. 2014;22(1).

AYRES, A.R.G.; SILVA, G.A. Prevalência de infecção do Colo do Útero pelo HPV no Brasil: Revisão Sistemática. **Rev Saúde Pública** 2010;44(5):963-74

BARCELOS, M. R. B; VARGAS, P. R. M; BARONI, C. M. A. Espinosa. Infecções genitais em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde: prevalência e fatores de risco. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** 2008, vol.30, n.7, pp. 349-354. ISSN 0100-7203.

BASÍLIO, D.V.; MATTOS, I.E. Câncer em mulheres idosas das regiões Sul e Sudeste do Brasil: Evolução da mortalidade no período 1980-2005. **Rev Bras Epidemiol** 2008; 11(2): 204-14.

BATISTA, A.F.O.; MARQUES, A.P. O.; LEAL, M.C.C.; MARINO, J.G.; MELO, H.M.A. Aged people: Association between knowledge of aids, sexual activity and socialdemographic conditions. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio De Janeiro, 2011; 14(1):39-48.

BECHTOLD, V.; BEARD, P.; RAJ,K. Human papillomavirus type 16 E2 protein has no effect on transcription from episomal viral DNA. **J Virol** 2003; 77(3):2021-8.

BEKKERS, R.L.M.; MASSUGER, L.F.A.; BULTEN, J.; MELCHERS, W.J.G. Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. **Rev Med Virol** 2004; 14:95-105.

BERNARD, H.U.; BURK, R.D.; CHEN, Z.; DOORSLAER, K.; HAUSEN, H.; VILLIERS, E.M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology** 401 (2010) 70–79;

BEVERLY,K.J. Sexually transmitted infections and older adults. **J Gerontol Nurs.** 2013 Nov; 39(11): 53-60.

BOSCH, F.X.; DE SANJOSÉ, S.; CASTELLSAGUÉ, X. Chapter 4 HPV and genital cancer: the essential epidemiology. *Vaccines for the Prevention of Cervical Cancer*, (Jan 2008); 1: med-9780199543458-chapter-4. DOI: 10.1093/med/9780199543458.003.0004.

BRAGAGNOLO, A.L.; ELI, D.; HAAS, P. Papiloma Vírus Humano (HPV). **RBAC** vol 42(2): 91-96, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde, Datasus. **Sistema de Informação de Mortalidade.** Disponível via Internet site www.datasus.gov.br

BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de Atenção Básica: Saúde Sexual e Reprodutiva**. Brasília – DF, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de Atenção Básica: Controle dos cânceres do colo de útero e da mama**. Brasília – DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de Atenção Básica: Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**, n19. Brasília – DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde/IBGE - **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Censo demográfico: 2010. Disponível via Internet site www.ibge.gov.br, 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde/INCA. **Instituto Nacional do Câncer**. Disponível via Internet site www.inca.gov.br.

BRENNAN, S.M.F.; SYRJÄNEN, K.J. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV) – associated cervical carcinogenesis. Sao Paulo **Med J** 2003; 121(3): 128-132.

BROCCOLO, F.; FUSETTI, L.; ROSINI, S.; CARACEN, D. et al. Comparison of oncogenic HPV type-specific viral DNA load and E6/E7 mRNA detection in cervical samples: Results From a multicenter study. **Journal of Medical Virology** 85: 472-482, 2013.

CAMARA, G.N.N.L.; CRUZ, M.R.; VERAS, V.S.; MARTINS, C.R.F. Os papilovirus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. **Universitas Ciências da Saúde** 2011, 1(1): 149-158.

CAMARANO, A.A. A demografia e o envelhecimento populacional. In: BORGES, A.A.A.; COIMBRA, A.M.C. **Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa**. Rio de Janeiro: EAD/ENSP, 2008.

CEZAR, A.K.; AIRES, M.; PAZ, A.A. Prevention of sexually transmitted diseases in the point of view of elderly clients of a Family Health Strategy. **Rev Bras Enferm**, Brasília 2012 set-out; 65(5): 745-50.

COCHRAN, W. G. **Sampling techniques**. New York: John Wiley, 1953.

COÊLHO, J.L.A.; CANTANHEDE, A.H.N.; NEGRÃO, B.C.; LEMOS, K.C.; NEVES, M.W.; MENDES, R.G. Perfil do idoso atendido em “Casa Família Mangueirão” – SUS, Belém PA. **Rev. Para. Med.** v.21 n.1 Belém mar. 2007.

COSTA, J.H.G.; SOUZA, I.R.A.; SANTOS, E.J.A.; PRAZERES, B.A.P.; ANDRADE, M.L.; MELO, M.F.C.; ET AL. Prevenção do câncer do colo do útero em comunidades ribeirinhas atendidas pelo Programa Luz da Amazônia, Estado do Pará, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude** 2011; 2(4):17-22.

CRUSIUS, K.; AUVINEN, E.; ALONSO, A. Enhancement of EGF and PMA mediated in cells expressing the human papillomavirus type 16 E5 protein. **Oncogene**, 15(12): 1437-44, 1997.

CRUZ, F.J.; MELO, V.H. Fatores associados à persistência da infecção pelo HPV na cérvix uterina. **Feminina**, 2010; 38(8): 423-27.

DELUCA, G.D.; LUCERO, R.H.; CIVETTA, M.T.M.; VICENTE, L. et al. Human papillomavirus genotypes in women with cervical cytological abnormalities from an area with high incidence of cervical cancer. **Rev Instit Med Trop S Paulo**, 46(1): 9-12, 2004.

DERCHAIN, S.F.M.; LONGATTO FILHO, A.; SYRJANEN, K.S. Neoplasia intraepitelial cervical: diagnóstico e tratamento. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2005; 27(7): 425-33.

DEROSSI, S.A.; PAIM, V.; AQUINO, E.; SILVA, L.V. Evolução da Mortalidade e anos potenciais de vidas perdidas por câncer cérvico-uterino em Salvador (BA), 1979-1997. **Revista Brasileira de Cancerologia**. V. 47 (2): 163-170, 2001

DYSON, N.; HOWLEY, P.M.; MUNGER, K.; HARLOW, E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. **Science** 243:934-937, 1989.

FEDRIZZI, E.N. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. **Rev Bras Pat Trato Gen Inf** 2011; 1(1): 3-8.

FISHER, R. A.; YATES, F. **Statistical tables for biological, agricultural and medical research**. Edinburgh: Oliver and Boyd, 1948.

FLORIANO, M.I.; ARAÚJO, C.S.A.; RIBEIRO, M.A. Conhecimento sobre fatores de risco associados ao câncer do colo uterino em idosas em Umuarama-PR. **Arq Ciênc Saúde Unipar**, Umuarama, vol 11, n3, p 199-203, 2007.

FONSECA, A.J.; FERREIRA, L.P.; DALLA-BENETTA, A.C.; ROLDAN, C.N.; FERREIRA, M.L.S. Epidemiologia e impacto econômico do câncer do colo do útero no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2010; 32(8):386-92.

FONSECA, W.; GODOI, S.D.C.; SILVA, J.V.B. Papanicolaou na terceira idade: conhecimento e atitude das idosas cadastradas em uma Estratégia de Saúde da Família da cidade de Itaporã – MS. **RBCEH**, Passo Fundo, v. 7, n. 3, p. 357-369, set./dez. 2010.

FREITAS, E.V.; XAVIER, F.A. **Tratado de geriatria e gerontologia**. Guanabara Koogan, 2ª Ed, 2006.

GAMARRA, C.J.; VALENTE, J.G.; AZEVEDO E SILVA, G. Magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero na Região Nordeste do Brasil e fatores socioeconômicos. **Rev Panam Salud Publica**. 2010;28(2):100-6

GIRIANELLI, V.R.; THULER, L.C.S.; SILVA, G.A. Prevalência de HPV em mulheres atendidas pela estratégia saúde da família na Baixada Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**. vol.32 no.1 Rio de Janeiro Jan. 2010.

KARNAKIS, T. Oncogeriatrics: uma revisão da avaliação geriátrica ampla nos pacientes com câncer. **RBM**, Mai 2011. V68 Especial Oncologia 2.

KELLEY, M.L.; KEIGER, K.E.; LEE, C.J.; HUIBREGISE, J.M. The global transcriptional effects of the human papillomavirus E6 protein in cervical carcinoma cell lines an mediated by the E6 AP ubiquitin ligase. **J.Virol** 79(6): 3737-3747.

KRAMER, M. S. & FEINSTEIN, A. R., 1981. Clinical biostatistics: The biostatistics of concordance. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 29:454-459.

QUEIROZ, A.M.A.; CANO, M.A.T.; ZAIA, J.E. O papilomavírus humano (HPV) em mulheres atendidas pelo SUS, na cidade de Patos de Minas – MG. **RBAC**, vol. 39(2): 151-157, 2007.

LETO, M.G.P.; PORRO, A.M.; SANTOS JÚNIOR, G.F.; TOMINON, J. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **An Bras Dermatol** 2011; 86(2): 306-17.

LLEWELLYN, C.; POLLARD, A.; MINERS, A.; RICHARDSON, D.; FISHER, M.; CAIRNS, J.; SMITH, H. Understanding patient choices for attending sexually transmitted infection testing services: a qualitative study. **Sex Transm Infect** 2012;88:504–509. doi:10.1136/sextrans-2012-050344.

LINHARES, A.; VILLA, L.L. Vacinas contra rotavírus e papilomavírus humano (HPV). **J Pediatr**, 2006; 82(3).

LONGWORTH, M.S.; LAIMINS, L.A. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in differentiating epithelia. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, 2004, vol 68, nº 2, p. 362-372.

MACIEL, S.S.S.V.; MACIEL, W.V.; FONTES JÚNIOR, W.S.; LOPES, A.L.C.; SOBRAL, H.V.; LUCENA, C.H.; SOBRAL, L.V. Mortalidade por câncer de colo do útero em Regionais de Saúde do Estado de Pernambuco, Brasil. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 55(1): 11-19, 2011.

MALAGUTTI, W.; BERGO, A.M. A. **Abordagem interdisciplinar do idoso**. Rio de Janeiro: Rubio, 2010.

MASCHIO, M.B.M.; BALBINO, A.P.; DE SOUZA, P.F.R.; KALINKE, L.P. Sexualidade na terceira idade: medidas de prevenção para doenças sexualmente transmissíveis e AIDS. **Rev Gaúcha Enferm.**, Porto Alegre (RS) 2011 set;32(3):583-9.

MELLO JORGE, M.H.P.; LAURENTI, R.; LIMA-COSTA, M.F.; GOTLIEB, S.L.D.; CHIAVEGATTO FILHO, A.D.P. A mortalidade de idosos no Brasil: a questão das causas mal definidas. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 17(4): 271-281, out-dez 2008.

MEIRA, K.C.; GAMA, S.G.N.; SILVA, C.M.F.P. Perfil de Mortalidade por Câncer do Colo do Útero no Município do Rio de Janeiro no período 1999-2006. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2011; 57(1): 7-14.

MOODY, C.A.; LAIMINS, L.A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nat Rev Cancer** 2010; 10(8): 550-60.

MOREIRA, T.M.; PARREIRA, B.D.M.; DINIZ, M.A.; SILVA, S.R. Conhecimento das mulheres idosas sobre doenças sexualmente transmissíveis, conhecimento, uso e acesso aos métodos preventivos. **Rev. Eletr. Enf.** [Internet]. 2012 oct/dec;14(4):803-10. Available from: <http://www.fen.ufg.br/revista/v14/n4/v14n4a08.htm>

MOTA, S.M.Q.; PORTO, D.B.; FREITAS, M.V.C.; NOGUEIRA, J.A.Q. Imunossenescência: alterações imunológicas no idoso. **RBM**, Jun 10, v 67, n 6, 2009.

MOTOYAMA, S.; LADINES-LLAVE, C.A.; LUIS VILLANUEVA, S.; MARUO, T. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. **Kobe J Med Sci.** 2004 Jan; 50(1-2):9-19. Review.

MÜNGER, K.; BALDWIN, A.; EDWARDS, K.M. et al. Mechanisms of Human Papillomavirus – Induced Oncogenesis. **Journal of Virology**, 2004. p 11451-11460.

NAKAGAWA, J.T.T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e cancer do colo de útero. **Rev Bras Enferm**, vol 63, n2, 2010.

NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. **JAMA**, 262, 931-934, 1989.

NORONHA, V.L.; CRUZ, E.M.; PINHO, C.N.; MELLO, W.A.; VILLA, L.L.; RUSSOMANO, F.B. Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres submetidas a rastreamento para câncer de cérvix uterina, Belém - Pará – Brasil. **DST - J bras Doenças Sex Transm** 2011; 23(1): 2177-8264.

PINTO, D.S.; FUZII, H.T.; QUARESMA, J.A.S. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, Apr. 2011 .

PINTO, A.P.; TULIO, S.; CRUZ, O.R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervica. **Rev Assoc Med Bras** 2002; 48(1): 73-8.

PITTA, D.R.; CAMPOS, E.A.; SARIAN, L.O.; ROVELLA, M.S.; DERCHAIN, S.F.M. Prevalence of HPV 16, 18, 45 and 31 in women with cervical lesions. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2010; 32(7):315-20.

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

RIBALTA, J.C.L.; NICOLAU, S.M.; GONÇALVES, W.J.; BARACAT, E.C. Câncer de Colo do Útero. In: _____. **Guia de medicina ambulatorial e hospitalar de oncologia**. MANOLE, 2005. p. 171-176.

RIBEIRO, M.G.M.; SANTOS, S.M.R.; TEIXEIRA, M.T.B. Itinerário Terapêutico de Mulheres com Câncer do Colo do Útero: uma abordagem focada na prevenção. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2011; 57(4): 483-491.

RICHTER, K.; BECKER, P.; HORTON, A.; DREYER, G. Age-specific prevalence of

cervical human papillomavirus infection and cytological abnormalities in women in Gauteng Province, South Africa. **S Afr Med J** 2013;103(5):313-317.

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

RODRIGUES, A.D.; TEIXEIRA, M.T.B. Mortalidade por câncer de mama e câncer de colo do útero em município de porte médio da Região Sudeste do Brasil, 1980-2006. **Cad. Saúde Pública**, RJ, 27(2): 241-248, 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, 25(5):953-964, mai, 2009.

ROSENBLATT, C.; WROCLAWSKI ER, L.A.M.; PEREYRA, E.A.G. **HPV na Prática Clínica**. Ed Atheneu, 2005. 7-23.

SÁNCHEZ-LANDER, J.; CORTIÑAS, P.; LOUREIRO, C.L.; PUJOL, F.H.; et al. Human papillomavirus in invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3 in Venezuela: A cross sectional study. **Cancer Epidemiology** 2012, 36: 284-287.

SANJOSE, S.; WHEELER, C.M.; QUINT, W.G.V.; HUNT, W.C.; JOSTE, N.E.; ALEMANY, L.; BOSH, F.X. Age-Specific Occurrence of HPV16 and HPV18 – Related Cervical Cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**; 22(7) July 2013

SANTOS, M.S.; NERY, I.S.; LUZ, M.H.B.A.; BRITO, C.M.S.; BEZERRA, S.M.G. Saberes e práticas de mulheres idosas na prevenção do câncer cérvico-uterino. **Rev Bras Enferm**, Brasília 2011 mai-jun; 64(3): 465-71.

SILVA, A.E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G.D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. Neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.2, p.625-633, mar-abr, 2004.

SILVA, W.J.M.; FERRARI, C.K.B. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, RIO DE JANEIRO, 2011; 14(3):441-451.

SILVEIRA, R.E.; SANTOS, A.S.; SOUSA, M.C.; MONTEIRO, T.S.A. Gastos relacionados a hospitalizações de idosos no Brasil: perspectivas de uma década. **Einstein**. 2013;11(4):514-20

SONNENBERG, P.; BEDDOWS, S.; FIELD, N.; SOLDAN, K.; TANTON, C.; MERCER, C.H.; DA SILVA, F.C.; ET AL. Prevalence, risk factors, and uptake of interventions for sexually transmitted infections in Britain: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). **Lancet** 2013, 382: 1795-806.

SOUSA, MS.; CANTO, A.S.S.; TSUTSUMI, M.Y.; MACIEL, M.C.; ZEFERINO, L.C. Perfil dos exames citológicos do colo do útero realizados no Laboratório Central do Estado do Pará, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude** 2011; 2(2):27-32.

SOUSA, A.F.M. **Deteccção e genotipagem de Papilomavírus Humano em tumores de pênis.** (Dissertação de Mestrado em Genética) Departamento de Biologia da Universidade Católica de Goiás, 2008 – Goiânia.

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

SUZUKI, L.E.;ALDRIGHI, J.M.; ALECRIN, I.N.; MARTINS, C.R. Estudo da prevalência da infecção genital por papilomavírus humano em mulheres no climatério. **Rev Bras de Análises Clínicas**, v. 39, n.4, p. 305-309, 2007.

TESCHENDORFF, A.E.; MENON, U.; GENTRY-MAHARAJ, A.; RAMUS, S.J.; WEISENBERGER, H.S.; SHEN, H. et al. Age-dependent DNA methylation of genes that are suppressed in stem cells is a hallmark of cancer. **Genome Research** 20:440-446, 2010.

TONET, A.C. Immunosenescence: the association between leukocytes, cytokines and chronic diseases. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.** v.11 n.2 Rio de Janeiro, 2008.

TORRES, K.C.L.; PEREIRA, P.A.; LIMA, G.S.F.; SOUZA, B.R.; MIRANDA, D.M.; BAUER, M.E.; ROMANO-SILVA, M.A. Imunossenescência. **Geriatrics & Gerontologia**. 2011;5(3):163-9.

VALVIDIA, L.I.M.; AGUAYO, G.F.; PRUYAS, A.M.; SNIJDERS, P.J.; CORVALAN, R.A.; FERRECCIO, R.C. Human papillomavirus (HPV) genotypes in cervix uterine cancer patients in a public hospital and private clinic from Santiago, Chile. **Rev Chilena de Infectol** 27(1): 11-6, 2010.

VASCONCELOS, D.; NOVO, R.F.; CASTRO, O.P.; VION-DURY, K.; RUSCHEL, A.; COUTO, M.C.P.P.; COLOMBY, P.; GIAMI, A. A sexualidade no processo do Envelhecimento: novas perspectivas - comparação transcultural. **Estudos de Psicologia** 2004, 9(3), 413-419.

VERAS, R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. **Rev Saúde Pública** 2009; 43(3):548-54.

VILAÇA, M.N.; MARTINS JUNIOR, M.L.; SCHERRER, L.R; RODRIGUES, A.N. Diferença nos padrões de tratamento e nas características epidemiológicas entre pacientes idosas e adultas portadoras de câncer do colo do útero. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2012; 58(3): 497-505.

WACHTER, K.W.; EVANS, S.N.; STEINSALTZ, D. The age-specific force of natural selection and biodemographic walls of death. **PNAS**. June, 2013, vol. 110, no. 25.

WEINBERG, R.A. The retinoblastoma protein and cell cycle control. **Cell** 81:323–330, 1995.

WOLSCHICK, N.M.; CONSOLARO, M.E.L.; SUZUKI, L.E.; BOER, C.G. Câncer do colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 39(2): 213-215, 2007.

ZHENG, Z.M.; BAKER, C.C. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. Nacional Institutes of Health. **Front Biosci**; 11: 2286-2302.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **J Natl Cancer Inst**. 2000;92(9):690-8.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prevalência do Papiloma Vírus Humano em mulheres idosas em um Município da Região Norte do Brasil

O HPV é considerado um dos agentes causadores do câncer cervical. Em cerca de 99% dos casos de câncer cervical, ele está presente. E estes índices de incidência tem demonstrado um pico de surgimento em pessoas com mais de 55 anos, desta forma gerando pré-disposição ao surgimento do câncer cervical em pessoas da terceira idade.

Com isso, este projeto se dedica a avaliar a presença do HPV em mulheres idosas na região metropolitana de Belém. Esta região por ser a capital Estadual recebe e atende várias cidades dos arredores, e se torna de grande importância este tipo de estudo para que se possa fazer programas regionalizados para prevenção dessa doença.

Neste estudo, será realizada a coleta do exame preventivo Papanicolaou, onde utilizaremos as amostras colhidas da região vaginal para somente esta pesquisa do HPV. Sem a necessidade de qualquer outra intervenção.

Se você tiver qualquer pergunta sobre este estudo ou riscos, você pode entrar em contato com a pesquisadora Wiviane Maria Torres de Matos Freitas, telefone 91-8149-7847. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos ou com relação aos aspectos éticos do trabalho, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) do Núcleo de Medicina Tropical - UFPA – Av. Generalíssimo Deodoro, 92, Umarizal, Belém – PA; Telefone 3241-0032.

É garantida a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. As informações serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Não há nenhuma despesa pessoal adicional ao participante neste estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Você pode se negar a participar deste estudo sem que haja qualquer prejuízo ao seu tratamento neste Serviço. Os dados obtidos por sua participação serão apenas utilizados para este estudo.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que

foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Prevalência do Papiloma Vírus Humano (HPV) em mulheres idosas em um Município da Região Norte do Brasil".

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

Participante

Belém __/__/20__

Testemunha

Belém __/__/20__

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

Pesquisador

Belém __/__/20__

APÊNDICE B – FICHA PARA COLETA DE DADOS

FICHA DE LEVANTAMENTO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO

1 Data de coleta: _____ / _____ / _____

2 Citologia/Registro: _____

3 Idade: _____ anos

4 Estado civil atual:

() Solteira () Casada/Companheiro () Separada/Divorciada () Viúva

5. Escolaridade

() Analfabeta/fundamental incompleto

() Fundamental completo

() Médio incompleto

() Médio completo

() Superior incompleto

() Superior completo

() Pós-graduação

6 Tabagismo

6.1 Já fumou cigarros na vida?

() Não (se não, ir para a pergunta 7.1)

() Sim. Com que idade iniciou: _____ ou () NL

6.2 Fuma cigarros atualmente?

() Não. Com que idade parou: _____ ou () NL

() Sim

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

_____ por dia ou _____ por semana ou () NL

7 Etilismo

7.1 Já consumiu bebidas alcoólicas na vida?

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

7.2 Consome bebida alcoólica atualmente?

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

7.3 com que frequência você usa/usava bebida alcoólica?

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

8 História sexual

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

Número de vezes por semana: _____ OU

Número de vezes por mês: _____ OU

Número de vezes por ano: _____ OU

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

8.2 Idade da primeira relação sexual: _____ anos/ NL

8.3 Número de parceiros sexuais na vida: _____ / NL

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

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

9 História anticoncepcional

9.1 Já utilizou anticoncepcionais orais (pílula) na vida?

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

9.2 Ainda utiliza anticoncepcionais orais (pílula) atualmente?

Não. Com que idade parou: _____ ou NL

Sim

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

Não Sim

9.4 Caso sim na 9.3, frequência de uso?

Em todas as relações sexuais Às vezes

10 Reprodução

10.1 Número de G: _____ P: _____ A: _____

10.2 Idade da 1ª gestação: _____ anos

11 História ginecológica

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

Este é o primeiro

2 a 3 vezes

4 a 5 vezes

6 a 10 vezes

Mais de 10 vezes

11.2 Já realizou reposição hormonal na vida?

Não Sim

ANEXOS

ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

NÚCLEO DE MEDICINA
TROPICAL-NMT/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO EM MULHERES IDOSAS EM UM MUNICÍPIO DA REGIÃO NORTE DO BRASIL

Pesquisador: Wiviane Maria Torres de Matos Freitas

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15978613.8.0000.5172

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

Patrocinador Principal: Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 401.991

Data da Relatoria: 19/09/2013

Apresentação do Projeto:

O projeto apresenta todos os itens exigidos.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos estão adequados.

Objetivo Primário:

Avaliação clínico-epidemiológica da infecção genital pelo HPV em mulheres idosas na região metropolitana de Belém.

Objetivo Secundário:

Avaliar a prevalência da infecção cervical pelo HPV em mulheres idosas; Avaliar a prevalência dos subtipos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58;

Avaliar o estado físico do HPV 16 nas amostras positivas para este subtipo;

Avaliar fatores de risco sócio demográficos, comportamentais, sexuais, contraceptivos,

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

UF: PA

Telefone: (91)3201-6857

Município: BELEM

CEP: 66.055-240

E-mail: cepbel@ufpa.br

Continuação do Parecer: 401.991

reprodutivos e clínicos e ginecológico associados à infecção pelo HPV em mulheres idosas;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios estão descritos no projeto de maneira clara.

Riscos:

A pesquisa traz como risco aos sujeitos, a possibilidade de divulgação de informações, que será contornado através da não identificação do paciente. Haverá a possibilidade de constrangimento para a realização do exame citológico, em virtude de se tratar de pacientes idosas, entretanto, tentará ser contornado por coleta com profissionais capacitados e com experiência. A idosa poderá sentir desconforto durante o exame, por motivos como secura vaginal ou reconstituição do períneo, este desconforto será minimizado pelo uso de gel lubrificante para execução da técnica.

Benefícios:

O estudo trará como benefícios a possibilidade das idosas realizarem o exame citológico, além de informá-las sobre possível presença do Papiloma Vírus Humano (HPV), desta forma tentando otimizar o acompanhamento e estratégias preventivas, que possam retardar ou mesmo evitar que estas idosas venham a desenvolver o câncer cervical. Proporcionará ainda ganhos ao meio científico e atenção à terceira idade, já que se trata de uma população pouco estudada sobre a prevalência de câncer cervical em pessoas acima de 60 anos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto pretende estudar o perfil clínico-epidemiológico da infecção genital pelo HPV em mulheres idosas na região metropolitana de Belém. Estudo relevante para nosso estado que apresenta alta prevalência de HPV.

Esse projeto já foi avaliado, sendo essa a segunda versão. A autora fez as correções sugeridas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos estão em anexo. Na avaliação passada havia sido notificado que na folha de rosto falta a assinatura do responsável pela pesquisa. Tal falta foi resolvida.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A autora fez as correções sugeridas por esse comitê, deste modo, recomendo aprovar o projeto.

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

CEP: 66.055-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6857

E-mail: cepbel@ufpa.br

NÚCLEO DE MEDICINA
TROPICAL-NMT/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 401.991

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BELEM, 20 de Setembro de 2013

Assinador por:

ANDERSON RAIOL RODRIGUES
(Coordenador)