

# PAPILOMAVIRUS HUMANO EM MULHERES SUBMETIDAS À COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA

## HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN WOMEN SUBMITTED TO ONCOTIC COLPOCYTOLOGY

Vânia Noronha,<sup>1</sup> Ermelinda Moutinho da Cruz,<sup>2</sup> Cecília Naum-Pinho,<sup>3</sup> Wyller Mello,<sup>4</sup> Rodolfo Noronha,<sup>5</sup> Igor Silveira,<sup>5</sup> Sandro Mendes,<sup>5</sup> Luísa Villa<sup>6</sup>

### RESUMO

**Introdução:** o papilomavirus humano é considerado o principal fator de risco para o surgimento de lesões malignas em cérvix uterina. **Objetivo:** verificar a prevalência de HPV e de outros co-fatores de risco para câncer e lesões precursoras, em colo uterino. **Métodos:** estudou-se 491 mulheres de 30 a 45 anos que procuraram o exame preventivo de câncer de colo uterino na Unidade Materno Infantil do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade do Estado do Pará, no período de setembro de 2001 a setembro de 2002. As pacientes foram submetidas à coleta de material de cérvix uterina (com escova *citrobush*) para análise citológica no Laboratório Central de Saúde Pública. O DNA das amostras foi extraído no Instituto Evandro Chagas e realização de PCR e genotipagem por hibridização reversa no Instituto Ludwig de Pesquisas sobre o Câncer, em São Paulo - SP. As pacientes com diagnóstico citológico de ASCUS/AGUS, LSIL e HSIL foram incluídas no Grupo A, e as com citologia dentro dos limites da normalidade, no Grupo B. **Resultados:** a prevalência total de HPV foi de 12,6%. De acordo com a estratificação, 44,1% (26/59) no Grupo A e 8,3% (36/432) no Grupo B. Tipos considerados de alto risco foram detectados em 39% das mulheres do Grupo A (23/59), em 28% (13/46) das com ASCUS, 71% das com LSIL (5/7) e 83% das com HSIL (5/6), e em 4,4% (19/432) das do Grupo B. Dentro do sub-grupo das infectadas dos Grupos A e B, HPV de risco esteve presente em 88,5% (23/26) e 52,8% (19/36), respectivamente. O HPV 16 foi o mais freqüente, tendo sido detectado em 30,8% (8/26) das infectadas do Grupo A e em 8,3% (3/36) do Grupo B. Houve associação estatisticamente significativa entre presença de HPV, presença de HPV de alto risco e de HPV 16 com mulheres do Grupo A. Dentre os co-fatores de risco, coitarca precoce foi significativamente associada com as pacientes com diagnóstico citológico de ASCUS/AGUS, LSIL e HSIL (as representantes do Grupo A). Com as demais variáveis não se encontrou associação significativa. **Conclusão:** os achados são coerentes com inúmeros trabalhos da literatura nacional e mundial, tanto quanto à prevalência de HPV, quanto aos tipos presentes em esfregaços de material colhido de cérvix uterina de mulheres da região norte do Brasil.

**Palavras-chave:** papilomavirus humano, colpocitologia oncótica, neoplasia intraepitelial cervical

### ABSTRACT

**Introduction:** human papillomavirus is the main risk accepted for development of malignant lesions in the uterine cervix. **Objective:** verify the prevalence of HPV and the purpose of having a better knowledge of the role of HPV and other co-risk factors for development of cancer and precursory lesions in the uterine cervix. **Methods:** 491 women from 30 to 45 years old were studied that looked for screening of cervical cancer in the Maternal Children Outpatient Unit of the University of Pará, from September, 2001 to September, 2002. Patients were submitted to collection of cervical material for cytological analysis at Central Laboratory of Public Health. DNA was extracted from the samples at Evandro Chagas Institute. Polymerase Chain Reaction and genotypes procedures by reverse hybridization were carried out at Ludwig Institute of Cancer Research São Paulo - SP. Patients with cytological diagnosis of ASCUS/AGUS, LSIL and HSIL were included in group A and patients with cytology results in the range of normality in group B. **Results:** total prevalence of HPV was 12,6%. According stratification, 44,1% (26/59) to group A and 8,3% (36/432) to group B. HPV types considered of high risk were detected in 39% of women in the group A (23/59), being 28% (13/46) with ASCUS, 71% with LSIL (5/7) and 83% with HSIL (5/6); and in 4,4% (19/432) in the group B. Among the sub-group infected from the group A and from the group B, HPV of high risk was present respectively in 88,5% (23/26) and 52,8% (19/36). HPV 16 was the most frequent, being detected in 30,8% (8/26) of the infected women of group A and in 8,3% (3/36) of infected women of group B. There were significant associations of prevalence of HPV, HPV of high risk, and HPV type 16 in women from group A. Among co-risk factors, first intercourse at early age was significant associated with patients with cytological diagnosis of ASCUS/AGUS, LSIL and HSIL (representative women from group A). Other variables had no significant association. **Conclusion:** the discovered facts are coherent with several researches of world and national literature, as well as several researches the prevalence of HPV as the present types smear of specimens from the uterine cervix of women from North region of Brazil.

**Keywords:** human papillomavirus, oncotoc colpocytology, cervical intraepithelial neoplasia

ISSN: 0103-0465

DST - J bras Doenças Sex Transm 18(2): 130-136, 2006

## INTRODUÇÃO

Dentre os agentes virais transmitidos por via sexual, a infecção pelo papilomavirus humano (HPV) é a mais freqüente.<sup>1</sup> O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), em 1996, estimou que a ocorrência anual de novos casos de infecção por HPV<sup>2</sup> está entre 500mil e 1 milhão. O HPV compreende também, quantitativamente, o grupo de vírus mais associado às neoplasias.<sup>3</sup> Estudos realizados em diferentes áreas geográficas demonstram que o HPV é o principal fator implicado na transformação maligna em cérvix uterina.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mestre em Medicina Tropical. Professora assistente de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade do Estado do Pará.

<sup>2</sup>Doutora em Patologia. Laboratório Central de Saúde Pública (Belém, PA).

<sup>3</sup>Especialista em Ginecologia e Citopatologia. Laboratório Central de Saúde Pública, pesquisador doutor do Serviço de Virologia Geral do Instituto Evandro Chagas (Belém, PA)

<sup>4</sup>Ex-internos da Universidade Federal do Pará.

<sup>5</sup>Pesquisadora doutora do Instituto Ludwig de Pesquisas sobre o Câncer (São Paulo, SP).

Atualmente são conhecidos mais de 100 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 podem infectar o trato genital. Esses são agrupados em tipos com baixo potencial oncogênico (6,11,42,43,44), e com alto risco de indução oncogênica (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) em colo uterino. Outros tipos, considerados como de risco intermediário, são menos encontrados em carcinomas, porém frequentes em lesões intra-epiteliais de baixo grau.<sup>5</sup>

O câncer de colo uterino contribui com cerca de 465 mil casos novos/ano, no mundo.<sup>6</sup> Representa a segunda maior causa de óbito por câncer em mulheres no mundo, ocupando o primeiro lugar na faixa etária de 35 a 45 anos, em vários países em desenvolvimento, onde ocorrem cerca de 80% dos casos novos.<sup>7,8</sup> No Brasil, a estimativa é de que 23 mil casos sejam diagnosticados anualmente, com 14 mil óbitos/ano.<sup>7</sup>

Ainda são escassas, na região do estudo, pesquisas que utilizem técnicas de biologia molecular visando identificar os tipos prevalentes de HPV, em amostras colhidas durante o exame rotineiro de prevenção do câncer de colo uterino (PCCU), buscando o conhecimento do perfil da população estudada.

## OBJETIVOS

- Verificar a prevalência de HPV em cérvix uterina, por PCR, em dois grupamentos de mulheres: com colpocitologia oncótica alterada (ASCUS e/ou AGUS ou LSIL ou HSIL) e com colpocitologia oncótica dentro dos limites da normalidade.
- Identificar os tipos prevalentes de HPV, por meio de genotipagem por hibridização reversa, em mulheres com colpocitologia oncótica alterada e em mulheres com colpocitologia dentro dos limites da normalidade.
- Determinar a prevalência de co-fatores (idade da iniciação sexual, número de parceiros, número de gestações, tabagismo, uso de contraceptivo oral) para o desenvolvimento de câncer e lesões precursoras em colo uterino, em mulheres com colpocitologia oncótica alterada e em mulheres com colpocitologia dentro dos limites da normalidade.

## MÉTODOS

Estudo transversal e prospectivo realizado na Unidade Materno-Infantil do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (UMI/CCBS) da Universidade do Estado do Pará. Participaram do estudo 491 mulheres que, no período de setembro de 2001 a setembro de 2002, procuraram a UMI/CCBS para realização do exame preventivo do câncer de colo uterino. Após explicação sobre os objetivos do estudo, as que desejaram participar, assinaram termo de consentimento pós-informado, e responderam ao questionário padrão. Como critérios para inclusão no estudo foram exigidos: ter entre 30 e 45 anos, haver procurado espontaneamente pelo exame de PCCU, não estar gestante e possuir presença de colo uterino.

Após anamnese, procedeu-se, por meio de escova apropriada (*citobrush*), à coleta de material da cérvix uterina (junção escamo-colunar), realizando-se esfregaço celular em lâmina de vidro, o qual foi fixado em álcool e encaminhado para o Laboratório de Saúde Pública (LACEN) da Secretaria de Saúde do Estado do Pará, onde se realizou o exame citológico pela técnica de Papanicolaou (1941) modificada.<sup>9</sup> A escova coletora foi mergulhada em solução de PBS, e o material dela resultante foi conservado a -70°C para pesquisa de HPV. A extração do DNA para pesquisa de HPV ocorreu no Instituto Evandro Chagas (IEC), Belém/PA e a realização da técnica de PCR, baseada na descrição de Manos et al.<sup>10</sup> Posteriormente, o material foi submetido à genotipagem de HPV, por hibridização reversa, conforme descrição de Gravitt et al.,<sup>11</sup> para tipificação, conforme protocolo, no Instituto Ludwig de Pesquisas sobre o Câncer (ILPC), em São Paulo - SP.

Para fins de análise estatística as participantes do estudo foram divididas em dois grupos, de acordo com resultado da citologia oncótica, baseando-se na classificação de Bethesda:<sup>12</sup> Grupo A: presença de quaisquer das seguintes alterações (ASCUS e/ou AGUS; LSIL; HSIL) e Grupo B: dentro dos limites da normalidade.

O estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas.

Na análise dos dados foi utilizado o "software" EPI-INFO 6.0, Center for Diseases Control and Prevention, Atlanta, Geórgia, EUA. Os testes estatísticos utilizaram o Programa BioEstat 2.0 (Ayres et al).<sup>13</sup> Foram aplicadas Razão de Prevalências e Teste Binomial, e considerados significativos valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A distribuição das participantes por faixa etária demonstrou que 37,9% tinham de 30 a 34 anos, 34,4% entre 35 e 39 anos e 27,7% entre 40 e 45 anos. Quanto às características sociodemográficas, 68,9% viviam em união estável (casamento ou concubinato), 56,6% (278/491) afirmaram ter, no mínimo, concluído o 1º grau, e a grande maioria desenvolvia atividades domésticas (60,3%), em empregos remunerados (119/491) ou em seu próprio lar (177/491).

Em relação ao resultado da colpocitologia oncótica, 12% (59/491) apresentavam-se fora dos padrões de normalidade. Dos 46 diagnósticos agrupados como de ASCUS/AGUS, 41 eram ASCUS, três eram ASCUS e AGUS e dois eram apenas AGUS.

A prevalência de HPV foi de 12,6% (62/491), sendo de 44,1% (26/59) nas pacientes do Grupo A e 8,3% (36/432) nas do Grupo B, evidenciando associação, estatisticamente, significativa entre presença de HPV e resultado da colpocitologia oncótica com alterações (Grupo A): RP/RR:5,29 (IC95%: 3,46-8,09),  $p < 0,00001$ .\*

No Grupo A, estratificado por diagnóstico citológico, a frequência de mulheres infectadas por HPV foi de 34% (16/46) para aquelas com ASCUS e/ou AGUS, 71,4% (5/7) para as com LSIL e 83,3% (5/6) para as com HSIL (**Tabela 1**).

Tipos considerados de alto risco foram detectados em 39% (23/59) das mulheres do Grupo A, sendo que HPV de risco estavam presentes em 28% (13/46) das com diagnóstico de ASCUS, 71,4% das com LSIL (5/7) e 83% das com HSIL (5/7). Nas do Grupo B, 4,4% apresentavam infecção por tipos de alto risco (**Tabela 1**). Aplicando-se teste estatístico, verifica-se associação significativa entre HPV de risco e colpocitologia alterada (Grupo A). RP/RR: 10,67 (IC 95%: 6,28-18,15),  $p < 0,00001$ .

Nas 26 pacientes infectadas alocadas no Grupo A, detectou-se infecção por 14 tipos de HPV, além da presença de um tipo ainda indeterminado. Observou-se também que quatro participantes eram portadoras de dois diferentes tipos de HPV (**Tabela 2**),

daí a detecção de HPV ter sido superior ao número de mulheres infectadas.

Nas participantes do Grupo B, infectadas pelo HPV (36/432), detectou-se presença de 20 tipos conhecidos, além de três catalogados como indeterminados. Duas pacientes estavam infectadas por dois tipos de HPV e uma por três tipos (**Tabela 3**). A mesma explicação do Grupo A se aplica ao Grupo B para justificar número superior de detecção de HPV em relação ao de mulheres infectadas.

No sub-grupo das infectadas dos Grupos A e B, a frequência de, pelo menos, um tipo de HPV de alto risco foi, respectivamente, de 88,5% (23/26) e de 52,8% (19/36). Aplicando-se o Teste Binomial para duas proporções encontrou-se diferença significativa ( $p=0,0015$ ).

O HPV 16 esteve presente em 17,7% (11/62) das pacientes infectadas pelo HPV, sendo que a prevalência foi de 30,8% (8/

26) no Grupo A e 8,33% (3/36) no Grupo B. Aplicando-se o teste Binomial para duas proporções, verifica-se resultado significativo ( $p=0,0112$ ).

No tocante às variáveis de risco implicadas como co-fatores no desenvolvimento de câncer e lesões precursoras em cérvix uterina observa-se na Tabela 4: iniciação sexual precoce, com 15 anos ou menos, se relacionou com maior risco de alterações neoplásicas ou precursoras em cérvix uterina, em comparação com mulheres com história de coitarca após os 15 anos, sendo essa diferença, estatisticamente, significativa ( $p=0,0321^*$ ). Contato sexual com 7 ou mais parceiros sexuais até a data da entrevista se relacionou positivamente com citologia cervical alterada, com resultado estatístico próximo ao considerado significativo ( $p=0,0545$ ). Número de gestações, tabagismo e uso de contraceptivo oral não se relacionaram com resultado anormal na citologia.

**Tabela – 1** Distribuição dos resultados colpocitológicos das participantes do estudo “Papilomavírus humano em mulheres submetidas à colpocitologia oncótica”, segundo presença de HPV e de HPV de risco, UMI-CCBS, UEPA, setembro 2001-setembro 2002.

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO	Nº	HPV		HPV DE RISCO	
		Nº	%	Nº	%
ASCUS / AGUS	46	16	34,0	13	28,0
LSIL	7	5	71,4	5	71,0
HSIL	6	5	83,3	5	83,0
<b>SUBTOTAL</b>	59	26	44,1	23	39,0
<b>Dentro da Normalidade</b>	432	36	8,3	19	4,4
<b>Total</b>	491	62	12,6	42	8,6

Fonte: Protocolo do estudo.

**Tabela – 2** Tipos de HPV detectados em cérvix uterina das 26 participantes, infectadas por HPV, incluídas no Grupo A<sup>1%</sup> do estudo “Papilomavírus humano em mulheres submetidas à colpocitologia oncótica”, UMI-CCBS, UEPA, setembro 2001-setembro 2002.

Tipos de HPV	Nº	%
11	1	3,3
*16 <sup>a,b</sup>	8	26,7
*31	1	3,3
*33	1	3,3
*35	1	3,3
*39	1	3,3
*45	1	3,3
*51 <sup>c</sup>	4	13,3
*52	2	6,7
55	1	3,3
*56 <sup>a</sup>	3	10,0
*58	3	10,0
*59 <sup>b</sup>	1	3,3
82 <sup>c</sup>	1	3,3
Indeterminado	1	3,3
<b>Total</b>	30	100,00

<sup>a</sup> Tipos presentes em 2 pacientes infectadas com 2 tipos.

<sup>b</sup> Tipos presentes em 1 paciente infectada com 2 tipos.

<sup>c</sup> Tipos presentes em 1 paciente infectada com 2 tipos.

<sup>1%</sup> Com resultado colpocitológico de ASCUS/ AGUS ou LSIL ou HSIL.

\* Tipos considerados de alto risco.

Fonte: Protocolo do estudo.

**Tabela – 3** Tipos de HPV detectados em cérvix uterina das 36 participantes, infectadas por HPV, incluídas do Grupo B<sup>I%</sup> do estudo “Papilomavírus humano em mulheres submetidas à colpocitologia oncótica”, UMI-CCBS, UEPA, setembro 2001-setembro 2002.

Tipos de HPV	Nº	%
6	1	2,6
*16	3	7,7
*18 <sup>a; b</sup>	4	10,3
*31	1	2,6
42	1	2,6
*45	2	5,2
*51	1	2,6
*52 <sup>b</sup>	2	5,1
53	4	10,3
54 <sup>b</sup>	1	2,6
*56	1	2,6
*58	1	2,6
*59	2	5,1
61	3	7,7
62	1	2,6
66	1	2,6
*68	3	7,7
73	1	2,6
83 <sup>a</sup>	2	5,1
84	1	2,6
Indeterminado	3	7,7
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100,00</b>

<sup>a</sup> Tipos presentes em 1 paciente infectada com 2 tipos.

<sup>b</sup> Tipos presentes em 1 paciente infectada com 3 tipos.

<sup>I%</sup> Com resultado colpo-citológico dentro da normalidade.

\* Tipos considerados de alto risco.

Fonte: Protocolo do estudo.

**Tabela – 4** Comparação da distribuição de co-fatores de risco para o desenvolvimento de câncer cervical, nas participantes dos Grupos A<sup>I%</sup> e B<sup>I%I%</sup>, do estudo “Papilomavírus humano em mulheres submetidas à colpocitologia oncótica”, UMI-CCBS, UEPA, setembro 2001-setembro 2002.

Co-fatores	GRUPO A		GRUPO B		RP	Intervalo de Confiança	p
	Nº	%	Nº	%			
<b>Idade de iniciação Sexual</b>							
Menor ou igual a 15	19	32,2	89	20,6	1,68	1,02 – 2,78	0,0321*
Maior que 15	40	67,8	343	79,4			
<b>Nº de parceiros Sexuais</b>							
Menor ou igual a 7	49	83,1	392	90,7	1,83	0,97 – 3,46	0,0545
Maior que 7	10	16,9	40	9,3			
<b>Gestações</b>							
Nenhuma	1	1,7	23	5,3	1,22	1,04-1,43	0,0983
Maior ou igual a 5	16	27,1	77	17,8			
<b>Tabagismo</b>							
Não	42	71,2	323	74,8	1,14	0,74 – 1,76	0,3329
Sim	17	28,8	109	25,2			
<b>Uso de contraceptivo oral</b>							
Não	54	91,5	405	93,8	1,36	0,54 – 3,38	0,3564
Sim	5	8,5	27	6,3			

<sup>I%</sup> Com resultado colpocitológico de ASCUS/ AGUS ou LSIL ou HSIL.

<sup>I%I%</sup> Com resultado colpocitológico dentro da normalidade.

Fonte: Protocolo do estudo.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico de ASCUS/AGUS representou quase o dobro do percentual esperado nas populações de rastreamento geral, que deve ser de 5% ou menos.<sup>14</sup> Segundo esses mesmos autores, a proporção entre o diagnóstico de ASCUS e SIL esperada é de 2 a 3 para 1, inferior ao verificado neste estudo, que foi de 3,5 casos de ASCUS para 1 de SIL. O resultado de SIL (2,6%), entretanto, encontra-se dentro do previsto, uma vez que pesquisa multinacional de grande porte detectou prevalência de SIL de 2,2%. No mesmo estudo verificou-se 2,9% de ASCUS, com proporção de ASCUS para SIL, de 1,3.<sup>15</sup>

A prevalência de HPV na população estudada foi significativamente mais elevada entre as que apresentavam citologia alterada (Grupo A), quando comparadas às com citologia dentro da normalidade (Grupo B), com frequências de HPV de 44,1% e 8,3%, respectivamente (**Tabela 1**). O percentual detectado no Grupo A foi muito próximo do encontrado por Molano et al.,<sup>16</sup> na Colômbia, onde a frequência de HPV nas mulheres com citologia alterada (ASCUS/AGUS, LSIL e HSIL) foi de 41%. Giuliano et al.<sup>17</sup> em trabalho com mulheres mexicanas-americanas, encontraram prevalência de HPV de 23,2%, subindo para 60% no grupo com qualquer das alterações citológicas descritas como ASCUS, LSIL e HSIL.

Estratificando as componentes do grupo A, por diagnóstico citológico (**Tabela 1**), observa-se que HPV foi detectado em 34% das pacientes com ASCUS/AGUS, 71,4% nas com LSIL e 83,3% nas com HSIL. Comparando com estudos realizados em diversas partes do mundo verifica-se que prevalências ainda mais elevadas já foram encontradas. Em trabalho realizado na Argentina, em área considerada de alta incidência de câncer cervical uterino, se identificou HPV em 96,4% das mulheres com citologia de LSIL e em 100% das com HSIL.<sup>18</sup> Outro estudo, desenvolvido na Universidade de Indiana, detectou prevalência de 70% e 94,4% nas pacientes com diagnóstico citológico de ASCUS e SIL, respectivamente.<sup>19</sup> Por outro lado, OH et al.,<sup>20</sup> encontraram prevalências de HPV de 10,5%, 25% e 78,8% nas pacientes com ASCUS, LSIL e HSIL, por eles estudadas. Em pesquisa desenvolvida na Colômbia,<sup>16</sup> o HPV foi detectado em 9,1% das pacientes com ASCUS/AGUS, 55,7% das com LSIL e 80% das com HSIL. Os resultados de Giuliano et al.<sup>17</sup> são mais próximos dos aqui verificados, pois encontraram prevalências de 30,4%, 69,6% e 92,9%, conforme se tratasse de ASCUS, LSIL e HSIL, respectivamente. Noronha et al.<sup>21</sup>, em estudo realizado no Instituto Ofir Lioioli, em Belém, Pará, identificaram HPV em 63% das amostras obtidas por biópsia de cérvix uterina, de mulheres com HSIL.

A frequência de HPV em mulheres com citologia dentro dos limites da normalidade (8,3%) (**Tabela 1**), esteve próxima aos percentuais detectados por Liaw et al.<sup>22</sup> e Van den Brule et al.<sup>23</sup> e de Giuliano et al.<sup>17</sup> Esses autores também utilizaram técnica de PCR em amostras colhidas por *swab* de cérvix uterina. Molano et al.,<sup>16</sup> encontraram percentuais mais elevados (14,9%). No estudo de Tonom et al.,<sup>18</sup> entretanto, o índice de HPV em mulheres com citologia considerada normal, de 42,7%, foi visivelmente superior àqueles aqui mencionados. Dentre os fatores que podem contribuir para achados tão discrepantes deve ser mencionada a idade das pacientes de cada estudo. Sabe-se que a identificação do vírus em pacientes sem alterações de cérvix não é

ocorrência rara, especialmente em mulheres jovens, com idade entre 20 e 25 anos. A queda na prevalência de HPV que ocorre a partir dessa faixa etária parece estar relacionada à diminuição de exposição a novos parceiros e à imunidade adquirida para certos tipos de HPV.<sup>24</sup>

A prevalência de HPV de risco na população dos Grupos A e B foi de 39% (23/59) e 4,4% (19/432), respectivamente (**Tabela 1**). Nas pacientes com ASCUS/AGUS, HPV com potencial oncogênico foi detectado em 28% (13/46), enquanto nas com LSIL em 71% (5/7), e nas com HSIL em 83% (5/6). Comparando com resultados de Molano et al.,<sup>16</sup> observa-se que esses autores verificaram que HPV de risco esteve presente em 4,6% das pacientes com ASCUS/AGUS, em 47,1% das com LSIL e em 70% das com HSIL.

Corroborando com os resultados aqui apresentados, o percentual esperado de positividade para DNA de HPV oncogênico está situado entre 25-50% para o diagnóstico de ASCUS e 80-85% para o de LSIL e HSIL. Na população com citologia normal o percentual cai para 5-10%.<sup>25</sup>

Dentre as pacientes infectadas (62/491), pode-se observar que tipos considerados de risco para evolução maligna estavam presentes em percentual elevado, especialmente nas mulheres que já apresentavam alteração citológica em colo uterino. Das 26 infectadas, 23 (88,4%) portavam tipos de alto risco, sendo que nas pacientes com ASCUS/AGUS em 81,3% das positivas se detectava HPV de risco; nas pacientes com LSIL e HSIL, 100% das infectadas albergavam HPV de risco. Das 36 mulheres com teste positivo para HPV e resultado citológico dentro da normalidade, 19 (52,7%) estavam infectadas com HPV de risco. Houve significativa prevalência de HPV de alto risco nas mulheres infectadas do Grupo A em comparação às do Grupo B. Os resultados de Molano et al. (2002)<sup>16</sup> mostraram que nas mulheres infectadas por HPV, classificadas com diagnóstico citológico alterado (ASCUS/AGUS/LSIL/HSIL), os tipos considerados de risco representavam 80% (50% nas com ASCUS, 82% nas com LSIL e 88% nas com HSIL); taxa muito próxima aos 75% detectados no grupo de mulheres com citologia considerada normal, no qual os tipos de risco detectados infectavam 75% das positivas para HPV. Noronha et al.,<sup>22</sup> encontraram tipos de alto risco como responsáveis por infecção em 79% das pacientes com HPV e HSIL.

No tocante à prevalência do HPV 16, verifica-se que esse tipo estava presente em 31% (8/26) das mulheres infectadas por qualquer dos tipos de HPV e com alterações em cérvix uterina à citologia (**Tabela 2**) e somente em 8% (3/36) das com *Papanicolaou* dentro da normalidade (**Tabela 3**), reforçando a associação do tipo 16 com alterações malignas e precursoras, muito embora esse tipo venha se mostrando o mais prevalente, mesmo nas mulheres sem alterações em colo de útero. Liaw et al.,<sup>22</sup> em estudo realizado em Taiwan, com mulheres de 30 a 64 anos, detectaram HPV 16 em 48% das mulheres positivas para HPV com LSIL e carcinoma invasor. Molano et al.,<sup>16</sup> comparando prevalência de HPV 16 em mulheres com resultado citológico de LSIL e dentro da normalidade, não observaram diferença significativa. A infecção persistente por determinados tipos de HPV é considerada pré-requisito para o desenvolvimento de neoplasia cervical uterina. Estudo caso controle desenvolvido por Ylitalo et al.<sup>26</sup> associou carcinoma cervical com persistência de HPV 16. Esses autores estimam que mulheres com alta carga viral de HPV



16 uma década antes do diagnóstico de câncer de colo uterino, apresentaram risco relativo, pelo menos 30 vezes maior que mulheres HPV 16 negativas.

A exemplo de diversos estudos que associam iniciação sexual precoce com maior risco para desenvolvimento de lesões em cérvix uterina,<sup>24</sup> coitarca com idade igual ou inferior a 15 anos, foi significativamente mais prevalente no Grupo A. Estudo caso-controle, no México, realizado por Castañeda et al.<sup>27</sup> estimou que o risco de desenvolvimento de câncer cervical seria duas vezes menor nas mulheres com iniciação sexual após os 19 anos, se comparadas com aquelas cujo início se deu antes dos 15 anos.

Observou-se estimativa de risco de 1,83 entre as participantes que referiram contato sexual com 8 ou mais homens, em comparação com as que admitiram haver se relacionado com 7 ou menos parceiros. Diversos autores defendem a relação direta entre câncer cervical e maior número de parceiros.<sup>4</sup>

Muito embora a prevalência de lesões em cérvix uterina tenha sido maior nas mulheres que referiram cinco ou mais gestações, se comparado com aquelas que nunca engravidaram, essa diferença não foi significativa. Diversos investigadores relacionam o elevado número de gestações com maior risco de aparecimento de câncer cervical.<sup>27,28</sup>

Uso de anticoncepcional oral e tabagismo não se associaram a um maior risco de desenvolvimento de lesões em cérvix uterina.

Contraceptivos orais utilizados por tempo prolongado aparecem como fator de risco para câncer de cérvix uterina em inúmeras pesquisas desenvolvidas por diversos autores,<sup>27,28</sup> embora alguns não tenham encontrado associação significativa.<sup>29</sup> Convém salientar que a maioria das pacientes catalogadas no Grupo A, no trabalho aqui apresentado, receberam diagnóstico de ASCUS/AGUS, ao contrário dos estudos dos autores acima citados, cujo cerne da casuística foi mulheres com carcinoma invasor ou HSIL. Outro ponto importante, que pode justificar a ausência de associação é o fato de não haver sido analisado o tempo de uso de pílula anticoncepcional pelas adeptas desse meio de contracepção.

Com relação à história de tabagismo, para alguns estudiosos o mais importante fator de risco depois da infecção por HPV,<sup>30</sup> a maior parte dos estudos que evidenciam a associação dessa variável com câncer de colo do útero, leva em conta o tempo de tabagismo e o número de cigarros consumidos por dia,<sup>29</sup> dados não registrados nesta análise.

## CONCLUSÃO

Os achados são coerentes com inúmeros trabalhos da literatura nacional e mundial, tanto quanto à prevalência de HPV, quanto aos tipos presentes em esfregaços de material colhido de cérvix uterina de mulheres da região norte do Brasil.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jacyntho C. & Almeida Filho G. Introdução-Histórico. In: Jacyntho C. *et al.* HPV. Infecção Genital Feminina e Masculina. Rio de Janeiro: Revinter; 1994. p. 1-4.
- Okada MMK, Gonçalves MAG, Giraldo PC Epidemiologia e patogênese do papilomavirus humano. I Consenso Brasileiro de HPV. On line. Texinfo. 1ª Ed.; Versão para Word 7.0. Disponível em: <http://www.hpv.com.br>, acessado em 02/06/2003.
- Clavel C Rihet, S Measure, M Chypre C, Boulanger JC, Quereux C, Birembaut P. DNA-EIA to detect high and low risk HPV genotypes in cervical lesions with E6/E7 primer mediated multiplex PCR. *Journal Clinical Pathology* 1998; 51: 38-43.
- Scchiffman MH, Brinton LA, Devesa SS, Fraumeni JR. Cervical cancer. In: Schottenfeld DD, Fraumeni Jr., JF. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2ª Ed. New York: Oxford University Press, 1996.
- Villa LL. Human Papillomaviruses and Cervical Câncer. In: *Advances in Cancer Research*; 1997.
- Trindade ES. Etiopatogenia, diagnóstico e estadiamento do colo uterino. In: Oliveira HC, Lemgruber I. *Tratado de Ginecologia Febrasco*. Rio de Janeiro: Revinter 2001; 1269-1281.
- Harch KD, Fu YS. Câncer cervical e vaginal. In: Berek JS, Adashi ES, Hillard PA. *Tratado de ginecologia*. 12ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1998; 787-816.
- Canella P, Rodrigues LHM. Sexualidade e câncer de colo uterino. *Femina* 2002; 30(5): 311-315.
- Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1941; 42: 193-199.
- Manos MM. The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Cancer cells* 1989; 7: 209-214.
- Gravit PE. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single hybridization, reverse line blot detection method. *Journal Clinical Microbiology* 1998; 36: 3020-3027.
- Dewar MA, Hall K, Perchalski J. Cervical cancer screening. Past success and future challenge. *Primary care* 1992; 19(3): 589-605.
- Ayres M, Ayres MJr, Ayres DL, Santos AS. *Bioestat 2.0: Aplicações Estatísticas na área das Ciências Biológicas e Médicas*. Belém: Sociedade Civil Mamiraua – Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico MCT-CNPq; Brasília: CNPq; 2000.
- Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL. *et al. apud* Sherman ME & Kurman RJ. Papel da Citologia Exfoliativa e da Histopatologia no Rastreamento e na Triagem. In: Lörincz AT, Reid R. HPV. Rio de Janeiro: Interlivros; 1997. p.59-73.
- Sherman ME & Kurman RJ. Papel da Citologia Exfoliativa e da Histopatologia no Rastreamento e na Triagem. In: Lörincz AT, Reid R. HPV. Rio de Janeiro: Interlivros; 1997; 59-73.
- Molano M, Van den Brule AJC, Posso H, Weiderpass E, Ronderos M, Franceschi S, Meijer CJLM, Arslan A, Munoz N, and HPV Study Group. Low grade squamous intra-epithelial lesions and human papillomavirus infection in Colombian women. *British Journal of Cancer* 2002; 87: 1417-1421.
- Giuliano AR, Papenfuss M, Schneider A, Nour M, Hatc K. Risk Factors for High-Risk Type Human Papillomavirus Infection among Mexican-American Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1999; 8: 615-620.
- Tonom SA, Picconi MA, Zinovich JB, Liota DJ, Bos PD, Galuppo JA, Alonio LV, Ferreras JA, Teyssie AR, Human papillomavirus cervical infection and associated risk factors in a region of Argentina with a high incidence of cervical carcinoma. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 1999; 7: 237-243.
- Fife KH, Cramer HM, Schoeder JM, Brow DR. Detection of multiple human papillomavirus types in the lower genital tract correlates with cervical dysplasia. *Journal of medical Virology* 2001; 64: 550-559.
- Oh YL, Shin KJ, Han J, Kim DS. Significance of high-risk human papillomavirus detection by polymerase chain reaction in primary cervical cancer screening. *Cytopathology* 2001; 12(2): 75-83.
- Noronha V, Mello W, Villa L, Brito A, Macêdo R, Bisi F, Mota R, Sassamoto K, Monteiro T, Linhares A. Papilomavirus humano associado a lesões de cérvix uterina. *Revista da Sociedade Brasileira de*

- Medicina Tropical 1999; 32: 15-19.
22. Liaw KL., Hsing AW, Chen CJ, Schiffman MH, Zhang TY, Hsieh CY, Greer CE, You SL, Huang TW, Wu TC, O'Leary TJ, Seidman JD, Blot WJ, Meinert CL, Manos MM. Human Papillomavirus and Cervical Neoplasia: a case-control study in Taiwan. *International Journal of Cancer*, New York 1995; 62(5): 565-571.
  23. Van den Brule AJ. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal Cancer* 1991; 48: 404-408.
  24. Ley C, Bauer HM, Reingold A, Schiffman MH, Chambers JC, Tashiro CJ, Manos MM. Determinants of Genital Human Papillomavirus Infection in Young women. *Journal of the National Cancer Institute* 1991; 83(14): 907-1003.
  25. Cox JT. Papel Clínico do Teste HPV. In: Lörincz AT, Reid R. HPV. Rio de Janeiro: Interlivros; 1997; 223-264.
  26. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, Magnusson PKE, Andersen PK, Pontén J, Adami HO, Gyllensten UB, Melbye M. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *The Lancet* 2000, 355: 2194-2198.
  27. Castañeda I, Maura S, Cisneros T, Aguilera R, Delgadillo M. Risk factors for cervical cancer in women from Zacatecas. *Salud Publica de Mexico* 1998; 40: 330-338.
  28. Hsieh CA, You SL, Kao CL, Chen CJ. Reproductive and infectious risk factors for invasive cervical cancer in Taiwan. *Anticancer Research* 1999; 19: 4495-4500.
  29. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, Lorincz AT, Burk RD, Morales J, Rodriguez AC, Greenberg M, Schiffman M. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *British Journal of Cancer* 2001; 84: 1219-1226.
  30. Kjelberg L, Halmans G, Ahren AM. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use are risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *British Journal of cancer* 2000; 82: 1332-1338.

**Endereço para correspondência:**

**VÂNIA LÚCIA NORONHA CAVALCANTE**

Avenida Governador José Malcher, 1434/901,

Nazaré, Belém, PA. 66060-230.

E-mail: vanianoronha@yahoo.com.br

Recebido em: 09/07/2006

Aprovado em: 29/09/2006