

# INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES DE FLORIANÓPOLIS, SANTA CATARINA

## HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) INFECTION IN WOMEN OF FLORIANÓPOLIS, SANTA CATARINA, BRAZIL

Edison N Fedrizzi<sup>1</sup>, Cristiane G Schlup<sup>2</sup>, Maria Elizabeth Menezes<sup>3</sup>, Maristela Ocampos<sup>4</sup>

### RESUMO

**Introdução:** a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é a doença sexualmente transmissível mais frequente no mundo e apresenta um amplo espectro de manifestações, desde a infecção assintomática até o carcinoma invasivo. Estima-se que pelo menos 50% das pessoas sexualmente ativas venham a adquirir esta infecção em algum momento de suas vidas. **Objetivo:** determinar a prevalência da infecção pelo HPV e identificar a frequência dos grupos virais de baixo e alto risco oncogênico em mulheres atendidas para consulta ginecológica de rotina em Florianópolis, bem como verificar a associação entre a presença do vírus e alguns fatores de risco. **Métodos:** trata-se de estudo transversal, de caráter descritivo. Foram avaliadas 100 mulheres atendidas em ambulatório para consulta ginecológica de rotina, selecionadas aleatoriamente. Todas tiveram amostra cervical submetida ao teste de DNA-HPV pelo método de Captura Híbrida II® e responderam a um questionário sobre fatores de risco. **Resultados:** das 100 mulheres analisadas, 21 (21%) apresentaram positividade para o DNA-HPV. O HPV de alto risco oncogênico esteve presente em 71% e o de baixo risco em 52% das amostras positivas, incluindo as infecções mistas. A infecção pelo vírus de alto risco foi associada às pacientes com início de atividade sexual precoce. Outros fatores avaliados como idade, escolaridade, número de parceiros sexuais, paridade, uso de anticoncepcionais orais, doença sexualmente transmissível e tabagismo não mostraram relação com a infecção pelo HPV. **Conclusão:** a prevalência de HPV na população estudada foi de 21%, com 71% para vírus de alto risco e 52% para vírus de baixo risco oncogênico, incluindo infecções mistas. A detecção do vírus de alto risco foi associada ao início precoce de atividade sexual.

**Palavras-chave:** papilomavírus humano, carcinoma de colo uterino, HPV, DST

### ABSTRACT

**Introduction:** the Human Papillomavirus (HPV) infection is the most frequent sexually transmitted disease in the world and has many clinical manifestations, from asymptomatic infection to invasive carcinoma. At least 50% of sexually active people will have this infection in their life. **Objective:** to determine the prevalence of HPV and identify the frequency of high risk and low risk virus groups in women attending gynecologic routine as well as evaluate the association between the presence of these viruses and some risk factors. **Methods:** this is a cross-sectional study. A hundred randomized selected women who attended the gynecologic service for routine test were evaluated. All of them had cervical specimens tested for DNA-HPV by the Hybrid Capture II assay and answered a questionnaire to access risk factors. **Results:** twenty-one (21%) out of 100 analyzed women showed positivity for DNA-HPV. High risk HPV was detected in 71% and low risk HPV in 52% of positive specimens, including mixed infections. Infection with high risk types was associated with younger age at first sexual intercourse. Other evaluated risk factors such as age, level of education, number of sexual partners, parity, use of oral contraceptives, sexually transmitted disease and smoking did not show relation to HPV infection. **Conclusion:** the prevalence of HPV in the studied population was 21%, with 71% of high risk virus and 52% of low risk types, including mixed infections. High risk HPV detection was associated with younger age at first sexual intercourse.

**Keywords:** Human Papillomavirus infection, cervical carcinoma, HPV, STD

## INTRODUÇÃO

A prevalência da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres de 15 anos a 74 anos varia de 1,4% a 25,6%, dependendo da região estudada, sendo considerada a infecção de transmissão sexual mais frequente do mundo.<sup>1</sup> A infecção anogenital pelo HPV pode causar um amplo espectro de manifestações clínicas, incluindo verrugas genitais, neoplasia intraepitelial cervical, vaginal e vulvar (NIC, NIVA e NIV respectivamente), e câncer anal e genital.<sup>2</sup> A transmissão por via sexual representa a grande maioria dos casos. Pode também ocorrer transmissão não sexual, como ocorre com as verrugas cutâneas, por fômites (toalhas, roupas íntimas etc.) e materno-fetal (gestacional, intra e periparto). Embora não se saiba por quanto tempo o vírus resista fora do organismo, considera-se que a transmissão por fômites seja viá-

vel por um curto período de tempo.<sup>3</sup> Quando infecta uma célula, o vírus pode permanecer em estado latente por muitos anos, bem como apresentar manifestações clínicas ou subclínicas.<sup>3</sup>

Estima-se que pelo menos 50% dos indivíduos sexualmente ativos irão adquirir algum tipo de HPV durante a vida, e que 80% das mulheres entrarão em contato com algum HPV até os 50 anos de idade.<sup>4</sup> Na maioria dos indivíduos, as infecções por HPV são assintomáticas e transitórias; 70% das infecções novas regridem em até 1 ano, e do restante, cerca de 90% em 2 anos.<sup>5</sup> Estudos epidemiológicos mostram que apenas uma pequena parcela das mulheres infectadas com HPV de alto risco progride para lesão intraepitelial de alto grau e câncer.<sup>4,5</sup> O tipo de HPV, a carga viral e a detecção persistente do vírus são compreendidos como marcadores importantes para o risco de progressão para câncer invasivo.<sup>4</sup> O tempo médio entre a infecção inicial e a manifestação do câncer cervical é de aproximadamente 15 anos.<sup>6</sup>

Existem mais de 45 genótipos destes vírus que infectam a área anogenital, tanto em homens quanto em mulheres, que se associam a lesões benignas e cânceres invasivos. Os vírus que infectam a área genital são classificados em tipos de HPV de baixo risco e de alto risco oncogênico.<sup>7</sup> A maioria das doenças associadas ao HPV são causadas pelos HPV tipos 6, 11, 16 e 18. Os HPV tipos 6 e 11 (baixo risco oncogênico) são responsáveis pela maior parte dos casos de verrugas genitais (90%) e uma par-

<sup>1</sup>Professor Assistente de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Chefe do Centro de Pesquisa Clínica Projeto HPV do Hospital Universitário da UFSC.

<sup>2</sup>Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

<sup>3</sup>Doutora em Biologia Molecular, Presidente do Instituto de Biotecnologia Aplicada (IBIOTECNO).

<sup>4</sup>Doutora em Genética Molecular e Microorganismos, Diretora Científica do Instituto de Biotecnologia Aplicada (IBIOTECNO).

cela dos casos de neoplasia intraepitelial de baixo grau do colo uterino e vulva. Os casos de lesões intraepiteliais cervicais de alto ou baixo grau que irão evoluir para o carcinoma são aqueles associados aos vírus de alto risco oncogênico. Os HPV oncogênicos tem tropismo por células do epitélio de transição da ectocérvice, as quais infectam e induzem a transformação neoplásica. A persistência da infecção com esses tipos específicos de HPV, em particular os tipos 16 e 18, é o fator responsável pelo desenvolvimento, manutenção de uma neoplasia intraepitelial cervical e progressão para o câncer invasor.<sup>3,5,7</sup> Aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical no mundo são causados pelo HPV dos tipos oncogênicos 16 e 18, enquanto o HPV 31, 33, 45 e outros tipos menos comuns são encontradas nos casos restantes.<sup>2</sup>

Não está claramente definido por que a infecção pelo HPV evolui com resolução em alguns indivíduos e resulta em lesões mais graves em outros. Devido ao fato de que a infecção por HPV oncogênico é uma causa necessária, porém não suficiente para o câncer cervical, admite-se que outros fatores, em conjunto com estes vírus, modulem o risco de transição da infecção cervical para a malignidade.<sup>4</sup> Incluem-se entre tais fatores a suscetibilidade individual, estado imunológico e nutricional, hormônios endógenos e exógenos, tabagismo, multiparidade, infecção por outros agentes sexualmente transmitidos, tais como HIV, *Chlamydia trachomatis* e vírus herpes simples tipo 2 (HSV-2), e características virais como tipo de HPV, infecção concomitante por mais de um tipo, carga e integração viral.<sup>4,5</sup>

Por ser o HPV um vírus de larga disseminação mundial e distribuição universal, e por causar doenças graves como neoplasias, é de grande importância clínica e epidemiológica conhecer os fatores associados aos processos de infecção e oncogênese, visando dessa forma contrabalançar as influências dos fatores de risco e prever o impacto das vacinas recentemente desenvolvidas.<sup>2,8,9</sup> As pesquisas de prevalência e epidemiologia do HPV são a chave para a compreensão sobre as amplas variações na incidência de câncer cervical no mundo.

## OBJETIVO

Documentar a prevalência da infecção genital feminina pelo HPV através do estudo de uma amostra aleatória da população feminina sexualmente ativa da cidade de Florianópolis. Os dados obtidos foram correlacionados com possíveis fatores associados com a infecção e suas manifestações, de modo que se buscou delinear o perfil epidemiológico desta infecção na região de Florianópolis.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal realizado no ambulatório de Ginecologia do Hospital Universitário (HU) Prof. Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), nos centros de saúde Trindade e Campeche e em consultório privado, no período de dezembro de 2007 a abril de 2008.

Foram avaliadas amostras de material cérvico-vaginal de 100 mulheres selecionadas ao acaso na oportunidade de sua visita ao serviço de saúde.

Todas as voluntárias leram, discutiram com os pesquisadores e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídas do estudo pacientes de ambulatórios de pato-

logia cervical e/ou oncologia genital, ou mulheres que tivessem sido submetidas a procedimentos de cauterização de lesões condilomatosas em vulva ou colo uterino recentemente, ou gestantes.

Foram avaliadas as variáveis idade (estratificadas de 5 em 5 anos à partir dos 15 anos), grau de escolaridade (fundamental, médio e superior, sem discriminar se o estudo foi completo ou incompleto), etnia (caucasianas e negras), número de parceiros sexuais que as pacientes tiveram na vida (menos de três, de três a cinco e superior a cinco), idade de início da atividade sexual (até 15 anos, 16 anos a 18 anos, 19 anos a 21 anos e igual ou superior a 22 anos), paridade (nulípara, 1-2, 3-4,  $\geq 5$  partos), história prévia de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), uso de anticoncepcionais hormonais (foram consideradas usuárias as mulheres que usam ou que já usaram anticoncepcionais no passado), e tabagismo (consideradas fumantes as mulheres que fumam ou que já fumaram no passado).

Os dados necessários para a realização deste estudo foram obtidos durante consulta médica das mulheres que procuraram atendimento de rotina em saúde no ambulatório de Ginecologia Geral do HU/UFSC, nos Centros de Saúde da Trindade e do Campeche e em consultório privado. A coleta de dados foi baseada em um protocolo de pesquisa com perguntas objetivas respondido pelas pacientes durante a consulta, bem como a coleta de amostra de material cérvico-vaginal durante o exame ginecológico.

As amostras coletadas foram submetidas a estudo de biologia molecular pelo método de Captura Híbrida II<sup>®</sup> da Digene & Co. pelo mesmo laboratório de Florianópolis (Laboratório DNA-análise) para detecção do DNA-HPV. Este método possui sensibilidade clínica de 1pg/mL, equivalente a 1 cópia de vírus por célula e detecta os tipos virais não oncogênicos (6, 11, 42, 43 e 44) e os de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 60). O teste foi considerado positivo quando a razão de RLU (unidades de luz relativa) do teste sobre dois controles positivos equivalia a 1pg/mL de DNA-HPV ou mais. De acordo com estudos recentes, esse valor de ponto de corte é o que agrega maior sensibilidade e especificidade ao exame.<sup>10,11</sup>

A análise estatística dos dados foi realizada com o uso dos programas Microsoft Office Excel<sup>®</sup> e Graphpad Instat<sup>®</sup>. Os resultados foram obtidos pelo cálculo de percentuais. Para verificar as possíveis associações entre o diagnóstico da presença do HPV e as variáveis foi realizado o teste do qui-quadrado ( $X^2$ ) e teste exato de Fisher, com intervalo de confiança de 95%. O resultado foi considerado significativo se a probabilidade de erro for  $\leq 5\%$  ( $p < 0,05$ ). Quando o valor de p não mostrou significância, foi apresentado  $p = \text{NS}$ .

Os procedimentos realizados no estudo seguiram os Critérios do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC conforme Resolução nº. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Este estudo foi aprovado por este comitê em novembro de 2007, sob o número 325/2007.

## RESULTADOS

O DNA-HPV foi encontrada em 21 mulheres participantes do estudo (21%). Destes casos positivos, a infecção mista de HPV de alto e baixo risco foi encontrada em cinco mulheres (24% da amostra). O HPV de alto risco oncogênico foi encontrado em

15 amostras (71%) e o HPV de baixo risco oncogênico em 11 amostras (52%).

A idade das mulheres variou de 15 anos a 54 anos. A faixa etária mais prevalente foi das mulheres acima dos 45 anos (22%) (Tabela 1). Dos casos positivos, 48% ocorreram na faixa etária até os 30 anos, sendo a maior parte em mulheres entre 21 anos e 25 anos (24%) (Figura 1). As mulheres com idade entre 21 anos e 25 anos corresponderam à faixa etária em que se observou a maior prevalência da infecção pelo HPV (38%), seguida pela faixa etária de 36 a 40 anos (36%) (Tabela 1)

A correlação entre o grau de escolaridade e a presença do HPV não mostrou diferença estatisticamente significativa. Entretanto, houve uma prevalência maior nas pacientes com nível médio de ensino (29%), enquanto nas pacientes com mais anos de estudo (nível superior) encontrou-se a menor prevalência (12%) (Tabela 1). Dos casos positivos para o HPV, a maior prevalência foi observada nas mulheres que tinham o ensino médio (57%)

Quanto à etnia, observou-se uma prevalência da infecção por HPV de 30% nas mulheres negras e 20% nas caucasianas, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 1)

O comportamento sexual foi avaliado através do número de parceiros e da idade de início da atividade sexual. Quanto ao número de parceiros sexuais na vida, apesar de não ter significância estatística, observou-se uma maior prevalência de DNA-HPV positivo entre as mulheres com mais de cinco parceiros (26%) (Tabela 1). Dos casos positivos, 38% tinham até dois parceiros sexuais.

Quando avaliado separadamente o número de parceiros sexuais entre os grupos de HPV de baixo e de alto risco nota-se que em todas as categorias a prevalência do grupo de alto risco oncogênico foi maior que o de baixo risco, porém, sem significância estatística (Tabela 2).

Quanto à idade do início da atividade sexual, houve uma prevalência maior do HPV, estatisticamente significativa, nas mu-

lheres com início das relações em idade igual ou superior a 22 anos (56%), com a segunda maior prevalência no grupo com idade igual ou inferior a 15 anos (37%) (p=0,016) (Tabela 1). Dos casos positivos, 33% foram em mulheres que iniciaram a sua atividade sexual com idade igual ou inferior a 15 anos.

Quando observada separadamente a distribuição de HPV de alto e baixo risco oncogênico de acordo com a idade de início da atividade sexual, também se encontrou significância estatística quando comparados todos os grupos (p=0,0005), e também quando comparado o grupo de baixo risco em relação aos negativos (p=0,0003) (Tabela 2). Em cinco mulheres foi observada uma associação dos HPV de alto e baixo risco. Nas mulheres com idade superior ou igual a 22 anos, 45% estavam infectadas pelos HPV de baixo risco oncogênico e 18% pelo alto risco (Tabela 2).

Quanto à paridade, observou-se a maior prevalência do vírus nas mulheres com três a quatro partos (28%), seguidas pelas mulheres com cinco ou mais partos (25%), embora não tenha sido estatisticamente significativa. Em um terço dos casos positivos, as mulheres eram nulíparas (Tabela 1).

Na avaliação de história de DST prévia ou atual, encontrou-se apenas uma paciente (5%) com positividade para HPV e outra DST (herpes vírus 2) (Tabela 1).

Não houve diferença estatística quanto a prevalência do HPV entre as usuárias de anticoncepcionais orais (ACO) (22%) e as não usuárias (18%) (Tabela 1).

Ao avaliar separadamente a relação entre o uso de ACO e os grupos virais de baixo e alto risco oncogênico, não houve significância estatística, porém, observou-se maior prevalência de HPV de alto risco oncogênico entre as usuárias de ACO (14% vs. 12%) (Tabela 2).

Em relação à história de tabagismo, as mulheres não tabagistas apresentaram prevalência maior de HPV (23%) que as tabagistas (16%), mas não de forma significativa (Tabela 1).

Também não foi significativa a diferença na avaliação do tabagismo e os grupos virais de alto e baixo risco oncogênico,

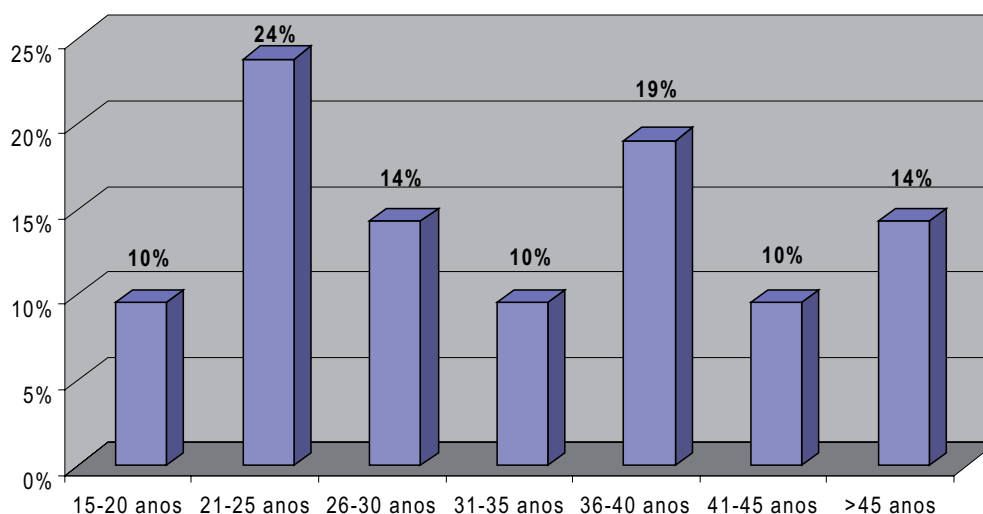


Figura 1. Distribuição percentual por faixa etária dos casos positivos para HPV.

**Tabela 1** – Características gerais e fatores de risco das mulheres

Variável	DNA HPV (+)		DNA HPV (-)		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Idade (anos)</b>							NS
15-20	02	29	05	71	07	07	
21-25	05	38	08	62	13	13	
26-30	03	17	15	83	18	18	
31-35	02	13	13	87	15	15	
36-40	04	36	07	64	11	11	
41-45	02	14	12	86	14	14	
> 45	03	14	19	86	22	22	
<b>Ensino</b>							NS
Fundamental	04	24	13	76	17	17	
Médio	12	29	30	71	42	42	
Superior	05	12	36	88	41	41	
<b>Etnia</b>							NS
NS							
Caucasiana	18	20	72	80	90	90	
Negra	03	30	07	70	10	10	
<b>Número de Parceiros Sexuais</b>							NS
≤ 2	08	19	34	81	42	42	
3-5	08	21	31	79	39	39	
> 5	05	26	14	74	19	19	
<b>Início da Atividade Sexual (anos)</b>							< 0,05
≤ 15	07	37	12	63	19	19	
16-18	08	20	33	80	41	41	
19-21	01	03	30	97	31	31	
≥ 22	05	56	04	44	09	09	
<b>Paridade</b>							NS
0	07	18	32	82	39	39	
1-2	08	21	31	79	39	39	
3-4	05	28	13	72	18	18	
≥ 5	01	25	03	75	04	04	
<b>História de DST</b>							NS
NS							
Sim	01	14	06	86	07	07	
Não	20	22	73	78	93	93	
<b>Uso de Anticoncepcional</b>							NS
Sim	16	22	56	78	72	72	
Não	05	18	23	82	28	28	
<b>Tabagismo</b>							NS
Sim	05	16	26	84	31	31	
Não	16	23	53	77	69	69	
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>79</b>	<b>79</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Obs.: NS: não significativo

apesar de ter havido uma maior prevalência do HPV de alto risco oncogênico (13% vs. 3%) (**Tabela 2**). Nas mulheres infectadas pelo HPV e tabagistas, 80% dos casos foram pelos HPV de alto risco oncogênico. Nas mulheres não tabagistas, a infecção pelo HPV de alto risco oncogênico foi semelhante (72%).

## DISCUSSÃO

Estimativas da prevalência populacional de infecção pelo HPV entre mulheres em todo o mundo variam de 2% a 44%.<sup>5</sup> A ampla

variação nas estimativas é explicada pelas diferenças nas médias de idade das populações estudadas e a sensibilidade do método utilizado para detecção da infecção pelo HPV.<sup>4</sup> Em um estudo de prevalência do HPV no estado de Santa Catarina realizado por Zampirolo *et al.*,<sup>11</sup> no qual se utilizou também a técnica de biologia molecular de Captura Híbrida II® (Digene & Co.), a prevalência de exames positivos para HPV foi 53,8%, dos quais 66,4% foram representados por tipos virais de alto risco oncogênico e 33,6% de baixo risco. Entretanto, estes dados são de exames realizados por um laboratório que recebia o pedido deste exame,

**Tabela 2** – Distribuição dos casos positivos para HPV (alto e baixo risco) de acordo com os fatores de risco

Fatores de Risco	HPV BR		HPV AR		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Número de Parceiros Sexuais</b>							
≤ 2	04	09	06	14	10	38	NS
3-5	04	10	05	13	09	35	
> 5	03	14	04	19	07	27	
<b>Início da Atividade Sexual (anos)</b>							
≤ 15	02	11	05	26	07	27	< 0,05
16-18	03	07	07	16	10	38	
19-21	01	03	01	03	02	08	
≥ 22	05	45	02	18	07	27	
<b>Uso de Anticoncepcional</b>							
Sim	09	12	11	14	20	77	NS
Não	02	07	04	14	06	23	
<b>Tabagismo</b>							
Sim	01	03	04	13	05	19	NS
Não	10	14	11	15	21	81	
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>104</b>	<b>100</b>	

Obs.: HPV AR: HPV de alto risco; HPV BR: HPV baixo risco; NS: não significativo

geralmente por suspeita ou acompanhamento de infecção pelo HPV e não da população geral. Em um estudo semelhante no Rio de Janeiro, Carvalho *et al.*<sup>10</sup> encontraram 48,3% de prevalência pela mesma técnica, com 52,7% de HPV de alto risco, 11,8% para HPV de baixo risco e 35,5% para associação de ambos. Vários estudos no mundo têm demonstrado um percentual que varia de 16,6% (Polônia) a 64% (população indígena argentina).<sup>12,13,14</sup> Em nosso estudo, a prevalência da positividade do DNA HPV na população geral feminina foi de 21%, semelhante ao encontrado por Del Prete *et al.*<sup>14</sup> (23,1%) e Kornya *et al.*<sup>13</sup> (17,5%) e de acordo com as variações mundiais.

Observamos 48% das amostras positivas para HPV de alto risco oncogênico, 28% para HPV de baixo risco e 24% para infecção mista. Como encontrado em outros estudos,<sup>10,13</sup> há um predomínio da infecção por tipos oncogênicos de HPV. Quanto à coinfeção por múltiplos tipos virais, Rousseau *et al.*<sup>15</sup> observaram que um quinto das mulheres positivas para HPV em uma mesma visita ao serviço apresentavam positividade para mais de um tipo viral.<sup>16</sup>

A prevalência da infecção HPV é maior em mulheres jovens, com um pico da infecção em mulheres com idade inferior a 25 anos e tende a declinar com o avanço da idade.<sup>16,17</sup> Esse padrão pode ser observado a despeito de atividade sexual. Uma explicação possível para isso seria o desenvolvimento de resposta imunológica adaptativa pelos indivíduos infectados que poderia prevenir a aquisição de uma infecção futura.<sup>16</sup> Porém, alguns estudos em diferentes regiões do mundo evidenciaram queda dos valores da prevalência entre as mulheres com idade entre 35 e 54 anos e um segundo pico após os 55 anos.<sup>16,17</sup> A metanálise de Sanjosé *et al.*<sup>1</sup> mostra este padrão em várias regiões do mundo, incluindo as Américas, Europa e África. A razão para este segundo pico ainda não está clara. As possíveis explicações envolvem a reativação de uma infecção latente (com carga viral abaixo do nível detectável)

devido a perda gradual de imunidade tipo-específica ou a mudanças dos padrões de comportamento sexual nas últimas décadas (tanto do homem quanto da mulher), com aquisição de novas infecções.<sup>16</sup>

Carvalho *et al.*<sup>10</sup> e Del Prete *et al.*<sup>14</sup> encontraram a maior prevalência nas mulheres entre 20 anos e 30 anos (45,7% e 32,6%, respectivamente), enquanto Dunne *et al.*<sup>12</sup> e Selors *et al.*<sup>18</sup> observaram as mais altas taxas na faixa etária de 20 anos a 24 anos (44,8% e 24%, respectivamente). Nesses estudos não foi observado um segundo pico de prevalência com a idade avançada. A maior prevalência encontrada em nosso grupo foi em mulheres com idade entre 21 anos e 25 anos (38%), de acordo com o esperado, seguida pelo grupo de mulheres entre 36 anos e 40 anos (36%). Diferentemente do que é encontrado na maioria dos estudos, observamos um segundo pico nas mulheres entre 36 anos e 40 anos. Por tratar-se de estudo seccional, não se pode saber se a alta prevalência entre as mulheres de 36 anos a 40 anos deve-se à persistência de uma infecção adquirida mais cedo na vida ou a uma nova infecção. Naucler *et al.*<sup>19</sup> consideram que a maior especificidade do teste de DNA-HPV ocorre em mulheres com mais de 35 anos, pois embora a prevalência tenha seu pico nas mulheres em torno de 20 anos de idade, esta infecção é geralmente transitória neste período e o desenvolvimento carcinogênico resulta da infecção HPV persistente com replicação viral sustentada no epitélio escamoso, apresentando um pico de incidência do câncer cervical por volta dos 40 anos de idade.

Vários fatores sócio-demográficos e comportamentais são classicamente descritos como fatores de risco para o câncer de colo uterino. Diversos autores apontam risco aumentado para lesões cervicais em mulheres com menor escolaridade.<sup>20,21</sup> Kornya *et al.*<sup>13</sup> encontraram maior prevalência da infecção HPV nas mulheres com menor escolaridade. Em nosso estudo observamos, no entanto, uma maior prevalência desta infecção nas

mulheres com ensino médio (29%). Entretanto, Adam *et al.*<sup>21</sup> não encontraram associação entre o nível de educação e a infecção pelo HPV. Estes achados demonstram a dificuldade de se analisar um dado isolado, uma vez que provavelmente há uma associação com outros fatores de risco.

Outro parâmetro sócio-demográfico avaliado foi a etnia. Shields *et al.*<sup>22</sup> observaram aumento do risco da infecção HPV em mulheres negras e hispânicas, atribuindo isso a uma característica socioeconômica e não genética. O risco de desenvolvimento de câncer cervical nessas mulheres, entretanto, é menor do que nas de etnia caucasiana.<sup>20,22</sup> Em nossa amostra, encontramos apenas mulheres brancas e negras. Ainda assim, 90% da amostra foi composta por mulheres brancas. Das 21 mulheres positivas para o DNA-HPV, três eram negras (15%) e 18 caucasianas (85%). Apesar de a positividade do DNA-HPV entre todas as mulheres participantes do estudo ter sido de 20% para as caucasianas e 30% para as negras, este resultado não foi estatisticamente significativo.

Para Baseman & Koutsky,<sup>17</sup> o fator de risco mais consistente para a infecção pelo HPV é o alto número de parceiros sexuais. A relação entre o número de parceiros sexuais e o risco de infecção pelo HPV é constatada em diversos estudos.<sup>13,20</sup> Ho *et al.*<sup>23</sup> demonstraram que as mulheres que tiveram quatro ou mais parceiros, num período de 6 meses, apresentaram um risco quase quatro vezes maior de adquirir o HPV oncogênico quando comparadas às mulheres com três parceiros ou menos. Nossa prevalência da infecção HPV aumentou com o número crescente de parceiros sexuais, entretanto sem significância estatística. Quando analisados separadamente os grupos de HPV de alto e baixo risco oncogênico, a prevalência do HPV de alto risco foi sempre maior que a de baixo risco, tanto nas mulheres com poucos quanto naquelas com número aumentado de parceiros sexuais, embora não estatisticamente significativo.

Parece também haver uma relação entre o início precoce da atividade sexual e um maior risco de aquisição da infecção HPV, possivelmente pelo aumento do tempo de exposição ao vírus.<sup>4,24</sup> Em nosso estudo, porém, a maior prevalência foi encontrada entre as mulheres que iniciaram mais tardiamente a atividade sexual, com mais de 21 anos de idade (56%). Analisando separadamente os grupos de HPV, evidenciou-se maior prevalência do grupo de alto risco entre as pacientes com início da atividade sexual abaixo dos 16 anos e de baixo risco entre as pacientes com início após os 21 anos.

Vários trabalhos relacionam a multiparidade e o risco de infecção pelo HPV e para o câncer invasor do colo uterino.<sup>4,21</sup> Adam *et al.*<sup>21</sup> demonstraram que mulheres com três ou mais gestações foram consideradas de risco para a infecção HPV. Quanto ao câncer cervical, Castellsagué & Muñoz<sup>25</sup> observaram um aumento do risco de câncer cervical em mulheres com maior número de gestações completas após ajuste para a idade de início da atividade sexual e o número de parceiros sexuais. A explicação para tal resultado seria o fato de que com múltiplas gestações o epitélio de transição do ectocérvice é mantido por muitos anos, ficando mais exposto ao vírus.<sup>25,26</sup> Apesar de não ser estatisticamente significativo, observamos uma prevalência aumentada da infecção HPV em mulheres com três ou mais gestações completas (28%).

A infecção HPV associada a outros agentes transmitidos sexualmente, tais como *Chlamydia trachomatis* e o herpes simples 2 têm sido relacionada ao desenvolvimento do câncer cervical.<sup>4</sup> Estudos caso-controle demonstraram aumento do risco de duas a seis vezes para o desenvolvimento de carcinoma cervical em mulheres positivas para clamídia e um aumento significativo para as com infecção herpética. Em um estudo prospectivo com mulheres brasileiras, Cavalcanti *et al.*<sup>27</sup> relataram importante contribuição das DST no desenvolvimento de lesão cervical, sugerindo que poderiam atuar como cofatores na ativação dos mecanismos de transformação celular ou na diminuição da imunidade local do trato genital, principalmente a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae*. Assim como em nosso estudo, Defaux *et al.*<sup>28</sup> não encontraram relação significativa entre maior risco de HPV e outras DST.

Há ainda muita controvérsia na relação entre o uso de anti-concepcional oral e a infecção HPV. Este vírus é responsivo *in vitro* ao uso de esteroides, e estes interferem estimulando a atividade transformadora dos oncogenes virais.<sup>29</sup> Castellsagué & Muñoz<sup>25</sup> descreveram aumento do risco de câncer de colo do útero com um tempo prolongado de uso de anticoncepcionais orais, ressaltando que este risco é duas vezes maior em mulheres que fazem uso desses medicamentos por mais de 10 anos. Shields *et al.*,<sup>22</sup> no entanto, observaram o contrário: mulheres em uso de ACO apresentaram menores riscos de câncer cervical. Em relação à infecção HPV, nossos resultados não demonstraram relação entre o uso de ACO e maior risco da infecção. Na análise separada dos grupos virais, de alto e baixo risco oncogênico, não houve diferença de grupo viral e o uso ou não de ACO.

O tabagismo é considerado um dos mais importantes fatores de risco para o câncer cervical.<sup>4,17,26,27,28</sup> De acordo com Geller *et al.*<sup>29</sup> isso se deve a vários mecanismos: presença de metabólitos carcinogênicos do tabaco nas secreções cervicais, imunossupressão levando à persistência viral e dano genômico à célula por genotoxinas. Em estudos brasileiros, Cavalcanti *et al.*<sup>27</sup> e Naud *et al.*<sup>24</sup> também observaram que as mulheres fumantes apresentaram maior risco de desenvolvimento de câncer cervical. Naud *et al.*<sup>24</sup> observaram que uma carga tabágica de no mínimo 100 cigarros na vida já é um forte preditor de positividade para o HPV. Shields *et al.*,<sup>22</sup> no entanto, não verificaram relação entre o hábito de fumar e a soropositividade para HPV. Em nosso estudo, a prevalência de DNA-HPV foi maior nas mulheres não tabagistas (23%) quando comparadas às tabagistas (16%), mas sem associação estatística. Observamos, no entanto, que entre as tabagistas positivas para o HPV, a prevalência do grupo de alto risco oncogênico foi cerca de quatro vezes maior que para os tipos de baixo risco.

A expectativa para o Brasil é que o número de novos casos de câncer cervical aumente de cerca de 20.000/ano para aproximadamente 36.800 no ano de 2030.<sup>30</sup> Além disso, a infecção HPV com suas manifestações clínicas variadas é considerada atualmente a mais prevalente das DST. Diante deste quadro, não há dúvidas de que as estratégias de prevenção e rastreamento da infecção HPV requerem maior atenção e investimento. Até o momento, as medidas de prevenção secundária para o câncer genital como a colpocitologia oncótica, genitoscopia, detecção

do DNA HPV, tratamento das lesões pré-cancerosas, entre outras, são as mais utilizadas no mundo inteiro.<sup>19,31</sup> Nos últimos anos, estudos têm demonstrado que parece promissora a prevenção primária, através do uso das vacinas. As vacinas anti-HPV recentemente desenvolvidas apresentam uma proteção contra os HPV mais prevalentes, tanto para os de baixo risco oncogênico (6 e 11, que são responsáveis por mais de 90% dos casos de verrugas anogenitais) quanto para os de alto risco (16 e 18, responsáveis por 70% dos casos de câncer cervical).<sup>2,8,9</sup> Estes estudos de prevalência da infecção HPV são importantes para mapear o verdadeiro cenário em nosso país e novos estudos em outras regiões do Brasil serão importantes para se avaliar em que regiões é mais urgente o incremento da prevenção da infecção HPV.

## CONCLUSÃO

A prevalência de HPV na população estudada foi de 21%, com 71% para vírus de alto risco e 52% para vírus de baixo risco oncogênico, incluindo infecções mistas. A detecção do vírus de alto risco foi associada ao início precoce de atividade sexual.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453-459.
- Garland SM, Avila MH, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-1943.
- Carvalho JLL, Oyakawa N. I Consenso Brasileiro de HPV. 1ª ed. São Paulo: BG Cultural; 2000.
- Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002; 89(2): 191-199.
- Franco ED, Steben M. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol* 2007; 107: S2-S5.
- Meijer CJLM, Snijders PJF, van der Brule AJC. Screening for cervical cancer: should we test for high-risk HPV? *CMAJ* 2000; 163(5): 535-538.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of Human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518-527.
- Ault KA; Future II Study group. Effect of prophylactic Human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-1868.
- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic Human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693-1702.
- Carvalho MO, Almeida RW, Leite FM, Fellows IB, Teixeira MH, Oliveira LH, et al. Detection of Human papillomavirus DNA by the hybrid capture assay. *Braz J Infect Dis* 2003; 7(2): 121-125.
- Zampirolo JA, Merlin JC, Menezes ME. Prevalência de HPV de baixo e alto risco pela técnica de biologia molecular (Captura Híbrida II®) em Santa Catarina. *Rev Bras Anal Clin* 2007; 39(4): 265-268.
- Dunne EF, Unger ER, Stemberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297(8): 813-819.
- Kornya L, Cseh I, Deak J, Bak M, Fulop V. The diagnostics and prevalence of genital Human papillomavirus (HPV) infection in Hungary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100(2): 231-236.
- Del Prete R, Di Taranto AM, Lipsi MR, Nirchio V, Antonetti R, Miragliotta G. Prevalence and genotypes identification of Human papillomavirus infection in a population of South Italy. *J Clin Virol* 2008; 42(2):211-4.
- Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, Villa LL, Rohan TE, Franco ED. Cervical coinfection with Human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis* 2001; 184(12): 1508-1517.
- Trottier H, Franco EL. The Epidemiology of genital Human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 1: S1-S15.
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of Human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl 1: S16-S24.
- Sellers JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of Human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000; 163(5): 503-508.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1589-1597.
- Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic Human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer* 2005; 104(1): 61-70.
- Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenoglu J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2): 257-264.
- Shields TS, Brinton LA, Burk RD, Wang SS, Weinstein SJ, Ziegler RG, et al. A Case-control study of risk factors for invasive cervical cancer among U.S. women exposed to oncogenic types of Human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(10): 1574-1582.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7): 423-428.
- Naud P, Matos J, Hammes L, Stuckzynski J, Brouwers K, Magno V, et al. Factors predicting intermediate endpoints of cervical cancer and exposure to Human papillomavirus (HPV) infections in young women screened as potential targets for prophylactic HPV vaccination in south of Brazil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 110-118.
- Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in Human papillomavirus carcinogenesis: role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31): 20-28.
- Muñoz N, Castellsagué X, González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24S3: S1-S10.
- Cavalcanti SM, Zardo LG, Passos MR, Oliveira LH. Epidemiological aspects of Human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J Infect* 2000; 40(1): 80-87.
- Defaux AB, Bourgoin A, Ragot S, Battandier D, Lemasson JM, Renaud O, et al. Human papillomavirus infection of the cervix uteri in women attending a Health Examination Center of the French social security. *J Med Virol* 2004; 73(2): 262-268.
- Geller M, Aboim E, Campos CD. Papilomavírus humano – fatores de risco, carcinogênese, resposta imune e tratamento. *J Bras Med* 2008; 94(3): 43-46.
- Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'Shea MKH, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 2007; 25:6257-6270.
- Mayrand MH, Franco ED, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al, for the Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579-1588.

### Endereço para correspondência:

#### EDISON NATAL FEDRIZZI

Centro de Pesquisa Clínica Projeto HPV  
Hospital Universitário – Universidade Federal de Santa Catarina  
Campus Universitário – Bairro Trindade  
CEP: 88040-970 – Florianópolis, SC.  
Fone: 48 3721-9082 / Fax: 48 3233-6798  
E-mail: enfedrizzi@uol.com.br

Recebido em: 29/08/2008

Aprovado em: 17/10/2008