

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**Prevalência de HPV e seus Fatores de Risco em Adolescentes
e Mulheres Jovens**

Maria Diva Paz de Lima Ferreira

Niterói
2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Federal Fluminense

Centro de Ciências Médicas

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

Maria Diva Paz de Lima Ferreira

**Prevalência de HPV e seus Fatores de Risco em Adolescentes e
Mulheres Jovens**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médicas da Universidade Federal
Fluminense como parte dos requisitos necessários à
obtenção do Grau de Mestre em Ciências Médicas. Área
de Concentração: Ciências Médicas

Orientadores: PROF. DRA. MARIA LUIZA GARCIA ROSA

PROF. DRA. LEDY DO HORTO DOS SANTOS OLIVEIRA

Niterói
2007

Maria Diva Paz de Lima Ferreira

Prevalência de HPV e seus Fatores de Risco em Adolescentes e Mulheres Jovens

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Ciências Médicas. Área de Concentração: Ciências Médicas

Aprovada em

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr^a. Solange Artimos de Oliveira
Universidade Federal Fluminense.

Prof. Dr^a Isabel Cristina Chulvis do Val
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Gutemberg Leão de Almeida Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

NITERÓI
2007

Homenagem Especial

Ao meu avô

Dr. Sebastião Lizardo de Lima
(in memoriam)



Um grande homen...

Um grande médico....

Um grande exemplo de vida...

DEDICATÓRIA

Para Pedro Victor

*A você meu filho, que é a luz e a razão de minha vida
dedico este trabalho, para que você se lembre sempre de
nunca desistir de seus sonhos... por mais distantes que
eles possam parecer...*

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

Ao meu pai Wilson (in memorian) pelo seu amor incondicional e eterno incentivo tenho certeza de que você estaria super feliz e orgulhoso...

À minha mãe Maria Angela, por sua imensa capacidade de zelar e de amar... por me guiar e me ajudar a realizar todos os meus sonhos e desejos... e a quem simplesmente devo tudo o que sou.

Ao meu marido Carlos Renato por seu amor, pela paz que me traz, por seu estímulo, por sua paciência e compreensão mas principalmente por ter entendido todas as minhas impossibilidades e todos os meus momentos de ausência “forçada”, neste período final de imersão na tese.

Ao meu filho Pedro Victor por seu sorriso,,por seus abraços, pela alegria de toda manhã e por ser minha eterna fonte de júbilo, inspiração e força.

Ao Hilton, um novo pai que a vida me deu por seu carinho e sua admiração.

À Dr^a Andréa Moreira Pires Fayad minha grande irmã de alma e coração e que esteve a meu lado em todos os momentos desta longa jornada vivenciando intensamente todas as angustias, dúvidas e incertezas e me ajudando a superar todos os obstáculos o meu eterno obrigada!!!!

À minha querida Tia Ismênia, exemplo acadêmico e de vida a ser seguido... agradeço por sua inestimável ajuda e sua eterna presença...

Ao Dr Guilhermino Paz de Lizardo Lima pelos primeiros passos... pelo primeiro ponto... pelo primeiro parto... e, principalmente, por me fazer sentir segura.

Ao Dr Aloysio Decnop Martins por me fazer ver o lado humano da medicina e por sua infinita bondade e dedicação.

Ao Prof Dr José Augusto Pantaleão, meu grande mestre e eterno “chefinho”, de quem serei eternamente aprendiz... meu muito obrigada por seu incondicional apoio e estímulo constante.

À Drª Ana Márcia Chavier Bastos, minha amiga querida, irmanada na mesma luta, companheira de todas as horas, agradeço por sua luz, sua força, seus conselhos e sua presença marcante em minha vida acadêmica...

À Drª Maria Clara Chaves por sua amizade, sua paciência e por sua inestimável ajuda na análise das amostras citológicas...

Aos amigos queridos da Ginecologia do HUAP agradeço o privilégio da maravilhosa convivência com vocês ao longo de todos esses anos.

À toda minha família, pelo suporte afetivo, apoio e incentivo em todas as fases de minha vida.

À Prof Drª Solange Artimos pelo seu enorme incentivo e apoio durante todo o curso de Pós-Graduação, por sua disponibilidade, pela prestimosa ajuda e pelas valiosas sugestões durante todo o processo de revisão, seu profundo conhecimento e generosidade no ensino foram muito importantes para a finalização deste trabalho.

Ao Profº Gilberto e ao Profº Jocemir pelos valiosos ensinamentos no decorrer deste curso.

À Prof Drª Maria Luiza G. Rosa por sua efetiva orientação ao longo de todas as fases deste projeto, desde sua elaboração metodológica, à pesquisa de campo, assim também como sua prestimosa ajuda na análise estatística e na elaboração desta dissertação.

À Prof Dr^a Ledy do Horto dos Santos por sua co-orientação neste trabalho, pelos ótimos momentos de aprendizado e troca acadêmica vivenciados no Laboratório de Virologia durante o período de análise das amostras, e por sua disponibilidade para ajudar sempre que necessário.

Ao Prof^o Dr. Antônio Luis Almada Horta por ter sido o primeiro a acreditar em mim... a me mostrar o caminho... e por ter me iniciado neste instigante mundo acadêmico...

À Dr^a Isa Maria de Mello por sua linda amizade, por seu imenso carinho e zelo e por ter me aberto inúmeras portas as quais eu nunca ousaria e nem conseguiria entrar sozinha, nossa convivência na diretoria da Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia foi para mim uma grande lição de dedicação, de amor e de vida.

Às amigas queridas Dr^a Yoshico Yoneda, Dr^a Silvia Lima e Dr^a Jupira Mesquita, pelo carinho, amizade e incentivo durante todos estes anos de convívio.

Ao Dr Paulo Guimarães por ter acreditado...

À Rosileide Feitosa por sua inestimável ajuda em todas as fases deste projeto desde o agendamento à coleta do material e ao envio dos resultados. Obrigada por sua amizade, sua correção e sua bondade infinda... sem você não teria conseguido, e o consultório não teria sobrevivido!!!!

À Faby e Kalyne, pela imprescindível ajuda no atendimento às adolescentes e na digitação do banco de dados.

À Gentil e Thomas por tornarem a análise das amostras um processo muito agradável. Obrigada pela dedicação e responsabilidade de vocês.

À Isabel Matos pela editoração do texto e pela extrema dedicação, competência e paciência nos momentos finais do trabalho.

À Mariângela e Verônica, bibliotecárias da Universidade de Medicina da UFF, por sua inestimável ajuda na árdua e incansável busca pelos eternos “comuttis” da vida...

Aos meus dois anjos da guarda André e Dalvinha, por manterem a minha casa em pé e funcionando, por cuidarem de todos nós com tanta dedicação , carinho e paciência .e por me perguntarem nas entrelinhas se “haveria vida após a tese”...

À toda equipe de enfermagem e funcionários do Ambulatório de Patologia Cervical, em especial à Suani, por seu carinho e pela prestimosa assistência prestada a todas as adolescentes encaminhadas para este ambulatório.

E, especialmente, à todas as adolescentes que aceitaram participar do estudo e que são a razão maior deste trabalho.

E, finalmente a Deus, por ter me dado força para superar todos os obstáculos para realizar este sonho.

EPÍGRAFE

*“Quando uma criatura humana desperta para um
grande sonho e sobre ele lança toda a força de sua alma,
todo o universo conspira a seu favor.”*

Goethe

SUMÁRIO

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	19
1.1 HISTÓRICO.....	19
1.2 O VÍRUS.....	22
1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	26
1.3.1 Prevalência.....	29
1.3.2 Comportamento de Risco.....	32
1.3.3 Transmissão.....	37
1.4 DIAGNÓSTICO.....	38
1.5 TRATAMENTO.....	40
1.6 JUSTIFICATIVA.....	40
2 OBJETIVOS.....	43
2.1 OBJETIVO GERAL.....	43
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	44
3.1 POPULAÇÃO.....	44
3.2 TIPO DE ESTUDO.....	45
3.3 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	45
3.4 SELEÇÃO DOS SUJEITOS.....	46
3.4.1 Critérios de Inclusão.....	46
3.4.2 Critérios de exclusão.....	47

3.5 COLETA DE DADOS.....	48
3.5.1 Procedimentos Realizados na Consulta.....	49
3.6 DEFINIÇÃO DOS MÉTODOS E CONCEITOS.....	51
3.6.1 Colpocitologia Oncótica.....	51
3.6.1.1 <i>Classificação geral</i>	52
3.6.2 Reação em Cadeia de Polimerase (PCR).....	54
3.6.2.1 <i>Extração do DNA das amostras</i>	54
3.6.2.2 <i>Deteção de HPV por PCR</i>	55
3.6.3 Videocolposcopia Digital com Captura de Imagem.....	56
3.7 VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	57
3.7.1 Relativas ao HPV.....	57
3.7.2 Relativas às Lesões no Colo.....	57
3.7.3 Variáveis Relativas aos Fatores de Risco.....	59
3.7.3.1 <i>Biológicas</i>	59
3.7.3.2 <i>Demográficas</i>	59
3.7.3.3 <i>Variáveis comportamentais</i>	60
3.7.3.4 <i>Variáveis Referentes à História Reprodutiva e Ginecológica</i>	62
3.8 PROCESSAMENTO DE DADOS.....	65
3.8.1 Instrumento de Coleta (Questionário).....	65
3.8.2 Análise dos Dados.....	67
3.8.3 Análise Estatística.....	67
3.9 ASPECTOS ÉTICOS.....	67
3.9.1 Normas para elaboração do trabalho.....	69
 4 RESULTADOS.....	 70
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO.....	70
4.1.1 Prevalência dos Fatores de Risco.....	70
4.1.2 Prevalência da Infecção Genital por HPV.....	77
4.1.3 Fatores de Risco Associados à Deteção do HPV.....	77
4.2 RESULTADOS DA CITOLOGIA.....	87
4.3 RESULTADOS DA COLPOSCOPIA.....	88
4.4 RESULTADOS DA REGRESSÃO LOGÍSTICA.....	89

5 DISCUSSÃO.....	91
6 CONCLUSÕES.....	113
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	116
8 APÊNDICES.....	140
Apêndice 1: Prevalência da infecção pelo HPV observada em estudos conduzidos em diferentes populações.....	141
9 ANEXOS.....	145
Anexo 1: Carta da Secretaria.....	146
Anexo 2A: Carta do Colégio Estadual Aurelino Leal.....	147
Anexo 2B. Carta do Colégio Estadual Cizínio Soares Pinto.....	148
Anexo 2C. Carta do Colégio Estadual Manuel de Abreu.....	149
Anexo 2D. Carta do Colégio Estadual Baltazar Bernardino.....	150
Anexo 3: Termo de Consentimento.....	151
Anexo 4: Questionário.....	152
Anexo 5: Ficha de Anamnese.....	161
Anexo 6: Requisição de Exame Citopatológico.....	163
Anexo 7: Declaração de Dr ^a Maria Clara D'Araújo C. M. Chaves (Laboratório Citopatológico – HUAP).....	165
Anexo 8: Declaração de Dr ^a Rosana Grandelle Ramos (Laboratório Citopatológico – HUAP).....	166
Anexo 9: Declaração de Dr ^a Ledy do Horto S. Oliveira (Chefia do Laboratório de Virologia – MIP).....	167
Anexo 10: Declaração de Dr José Augusto Pantaleão (Chefia do Ambulatório de Ginecologia – HUAP).....	168
Anexo 11: Declaração do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina.....	169
10 ARTIGO SUBMETIDO.....	170

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ACO	Anticoncepcional oral
AGUS	<i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i> (Células glandulares atípicas de significado indeterminado)
ASCUS	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (Células escamosas atípicas de significado indeterminado)
ASCCP	<i>American Society for Colposcopy and Cervical Pathology</i>
CAF	Cirurgia de alta frequência
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CH II	Captura Híbrida II
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CO	Colpocitologia oncológica
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
DST	Doença sexualmente transmissível
E	<i>Early region</i> (Região precoce)
E6	Seqüência genética de uma região do genoma do Papilomavírus Humano
et al	E outro(s), e outra(s)
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GP 05+/06	Grupos de primers ou segmentos iniciadores
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus humano
HSIL	<i>High grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão escamosa intra-epitelial de alto grau)
HUAP	Hospital Universitário Antônio Pedro
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer)
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IC	Intervalo de confiança

INCA	Instituto Nacional do Câncer
L	<i>Late region</i> (Região tardia)
LCR	<i>Long control region</i>
LIEAG	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
LIEBG	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
LIPA	<i>Line probe assay</i>
LSIL	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau)
ME	Metaplasia escamosa do epitélio endocervical
µl	Microlitros
ml	Mililitros
mM	Milimolar
mm³	milímetro cúbico
MY 09/11,	Grupo de primers ou segmentos iniciadores
n	número de casos
NCI	<i>Nacional Cancer Institute</i>
NIC I,II e III	Neoplasia intraepitelial cervical graus I, II e III.
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
P	“p” – estatístico
Pb	Pares de bases nitrogenadas (em uma sequência no DNA)
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
Pg	Picograma
pH	Logaritmo decimal do inverso da atividade dos íons hidrogênio numa solução
Pmol	Picomol
rpm	Rotações por minuto
RNA	Ácido ribonucléico
sp	Espécie
TE	Tris EDTA
TV	Tricomonas Vaginalis

URL	Unidade relativa de luz
URR	<i>Upstream regulatory region</i> (Região reguladora superior)
VB	Vaginose Bacteriana
VLPs	<i>Virus like particles</i> (Partículas semelhantes ao vírus)
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
χ^2	Qui-quadrado

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas e comportamentais. Jovens estudantes de Niterói, 2005

Tabela 2: História ginecológica e uso de serviços de saúde. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Tabela 3: Características demográficas e comportamentais, segundo a faixa etária. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Tabela 4: História ginecológica e uso de serviços de saúde, segundo a faixa etária. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Tabela 5: Prevalência de HPV na amostra geral e estratificada por faixa etária. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Tabela 6: Razões de chance de prevalência de infecção por HPV, segundo características demográficas e comportamentais. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Tabela 7: Razões de chance de prevalência de infecção por HPV, segundo história ginecológica e uso de serviços de saúde. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Tabela 8: Prevalência de HPV e fatores de risco associados a variáveis demográficas e comportamentais, estratificadas por idade no grupo de 14 a 19 anos. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Tabela 9: Prevalência de HPV e fatores de risco associados a história ginecológica e ao uso de serviços de saúde, estratificados por idade no grupo de 14 a 19 anos. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Tabela 10: Prevalência de HPV e fatores de risco associados a variáveis demográficas e comportamentais, estratificadas por idade, no grupo de 20 a 26 anos. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Tabela 11: Prevalência de HPV e fatores de risco associados a história ginecológica e ao uso de serviços de saúde, estratificados por idade, no grupo de 20 a 26 anos. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Tabela 12: Razões de chance de prevalência de infecção por HPV, ajustadas segundo fatores de risco. Jovens estudantes de Niterói. 2005.

RESUMO

A infecção pelo HPV está entre as mais importantes DST's da atualidade, devido à sua associação etiológica com uma grande variedade de câncer anogenitais. Estudos epidemiológicos mostram que a prevalência de HPV varia de acordo com a população estudada, e com o método de *screening*. Na última década observamos um significativo aumento em nosso conhecimento sobre os fatores de risco associados à infecção pelo HPV em adolescentes. Muitos estudos têm reportado que certos fatores de risco comportamentais e biológicos estão fortemente associados, o que torna as adolescentes mais vulneráveis a esta infecção. Estudos de prevalência são importantes na atualidade, devido à premência da implantação de programas de vacinação para esta população específica. **Objetivos:** Estimar a prevalência da infecção pelo HPV em adolescentes e em mulheres jovens sexualmente ativas, assim como avaliar os fatores de risco sócio-demográficos, comportamentais e biológicos associados à esta infecção. **Métodos:** Foram incluídas neste estudo 257 estudantes sexualmente ativas, assintomáticas e com idade variando entre 14 e 26 anos. A amostra foi selecionada em escolas públicas de Niterói no período compreendido entre 2004 e 2005. Foram excluídos os sujeitos de pesquisa que tivessem apresentado história prévia de verrugas genitais ou exame citológico alterado. Todas as alunas completaram um questionário de auto-preenchimento, com questões concernentes a dados demográficos e à história comportamental, sexual e ginecológica. As mesmas se submeteram ao exame citológico e à videocolposcopia digital com captura de imagem. O DNA do HPV foi detectado através da PCR (MY09/11). **Resultados:** A prevalência geral foi de 31,9%. A análise não ajustada mostrou uma associação estatisticamente significativa entre o resultado do PCR e as seguintes variáveis: prática de coito interrompido (OR=3,00; IC 95% 1,13-7,92), frequência do uso de álcool antes das relações sexuais (OR=2,17; IC 95% 1,14-4,14), presença de tricomonas (OR=11,80; IC 95% 3,29-42,38), e presença de ectopia cervical (OR= 6,38; IC 95% 3,50-11,63). A análise multivariada da regressão logística demonstrou que a presença da ectopia, a co-infecção com tricomonas e o coito interrompido na última relação permaneceram na análise como fatores de risco independentes. **Conclusões:** Os sujeitos de pesquisa com ectopia cervical e positivos para tricomoníase, apresentaram uma associação positiva com a presença de DNA HPV seis e doze vezes maior, respectivamente, quando comparados com o resto da amostra. Estes resultados encontrados não são comuns em populações e em estudos semelhantes, portanto, uma maior atenção deve ser dada a estas variáveis nos próximos estudos para que estes dados possam ser corroborados e desdobrados. Estes resultados sugerem que um aumento da vulnerabilidade biológica entre as adolescentes possa propiciar um aumento na prevalência destas infecções, fato este que pode ter importantes implicações na prevenção primária das lesões HPV induzidas.

ABSTRACT

Background: Human papillomavirus (HPV) is a significant source of morbidity and mortality world wide. These infections are among the most important sexually transmitted diseases because of their etiological association with a variety of anogenital cancers. Estimates of HPV prevalence are extrapolated from epidemiological studies measuring current infection and vary by the population studied. The last decade has seen a significant increase in our knowledge about HPV infections and its risk factors in adolescents. Several studies have reported that certain behavioral and biological risk factors are associated with this disease. HPV is so common and transmissible that having just one sexual partner often results in infection, therefore nearly all sexually active adolescents are at high risk for acquiring HPV. Studies of prevalence are important nowadays on the onset of vaccination programs for this population. **Objectives:** To determine the prevalence of HPV and analyse the demografic, behavioral and biological risk factors associated to this infection, in an urban population of young students in Niterói, Rio de Janeiro. **Methods:** This study included 257 health adolescents and young women, sexually active, aged 14 to 26 years. The population sample was recruited from public schools in Niterói in 2004-2005. Subjects were excluded if they had a prior history of genital warts or an abnormal Papanicolaou smear. All subjects completed a self administered questionnaire regarding their demographic, comportamental, sexual and gynaecological history. A smear for cytologic examination was obtained and Human papillomavirus DNA was detected by the polymerase chain reaction (PCR) using consensus primers (MY09/11). Videodigital colposcopy with image capture, was also performed in all subjects. **Results:** The overall prevalence observed in our sample was 31,9%. An increased risk of HPV infection was significantly associated to withdrawal on the last intercourse (OR=3.00; CI 95% 1.13-7.92), alcohol consumption before sexual relations (OR=2,17; CI 95% 1,14-4,14), co-infection with trichomonas (OR=11.80; CI 95% 3.29-42.38), and cervical ectopy (OR= 6.38; CI 95% 3.50-11.63). Logistic regression multivariate analysis demonstrated that the presence of ectopy, co-infection with trichomonas, and withdrawal on the last intercourse, remained as independent risk factors for HPV infection. **Conclusions:** Subjects with cervical ectopy and positive for trichomonas on cytology were six and twelve times more likely to have an HPV infection respectively. These data are not very common on studies regarding this population, so further attention must be paid on these variables in oncoming studies to corroborate these findings. These data suggest that factors such as increased biologic vulnerability may play a role in HPV infections among adolescents and these findings may have important implications for primary prevention of HPV induced lesions.

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

O conceito de lesões precursoras do câncer cervical aparece em 1888, descrito por Williams que observou próximo ao câncer invasor áreas de epitélio atípico, as quais no entanto não apresentavam invasão (Goodmann e Greewood, 1934). Licht em 1894 relatou a produção experimental de verrugas ao verificar seu desenvolvimento em sua pele após auto inocular material de verrugas de seu irmão (Goodmann e Greewood, 1934).

Em 1900 este conceito foi mais aceito, após uma melhor definição de lesão não invasora, descrita por Cullen. Em 1918 Waelsch, e em 1934 Goodman e Greenwood concluíram que, a verruga vulgar e o condiloma acuminado eram causados pelo mesmo agente etiológico.

Papanicolaou e Traut em 1941 divulgaram a técnica de diagnóstico de carcinoma do colo uterino através da detecção de células atípicas presentes em esfregaços cervicais. Em 1954, esses autores editaram um atlas, no qual foram ilustradas as células epiteliais atípicas presentes no esfregaço cervicovaginal e descreveram uma classificação numérica de I a V para os achados citológicos. As classes de Papanicolaou visavam identificar o grau de certeza

da presença de um câncer, porém os autores não faziam menção ao tipo de células envolvidas ou ao tipo de neoplasia. Essas publicações contribuíram para a proliferação do conhecimento e dos laboratórios em Citopatologia, a partir do final da década de quarenta (Papanicolaou e Traut, 1954).

Dunn e Ogilvie em 1968, concluíram que as verrugas genitais eram causadas por vírus idênticos ou fortemente relacionados ao vírus do papiloma humano, fato este já proposto por Melnick em 1962, quando descreveu a estrutura do capsídeo viral. Em 1974, Zur Hausen et al. realizaram estudos que conduziram à identificação de DNA do HPV por hibridização molecular e à possível existência de diferentes tipos virais nos condilomas. Em 1976, Meisels e colaboradores descreveram que características morfológicas previamente interpretadas no exame de Papanicolau e nas biópsias com displasia, continham sinais de infecção pelo papilomavírus. Zur Hausen em 1977, sugere o HPV como o mais importante agente etiológico do câncer cervical, e a associação entre a infecção pelo HPV e o câncer, a partir de estudos que se seguiram, veio a preencher todos os critérios epidemiológicos de causalidade (Schiffman et al., 1995)

Em relação às classificações, o epitélio atípico do colo uterino recebeu várias denominações. O termo displasia, ainda hoje utilizado por algumas instituições, foi introduzido por Reagan et al. (1953), que as dividiram em displasias leve, moderada e severa e em 1961, no “*I International Congress of Exfoliative Cytology*” este termo foi, adaptado para o diagnóstico citológico. Tratava-se de uma classificação destinada ao exame citológico do colo do útero para identificar as lesões pré-neoplásicas, porém com referenciais morfológicos pouco pormenorizados. A esta classificação foi agregado o diagnóstico de carcinoma *in situ* do colo uterino, termo empregado quando toda a espessura do epitélio está ocupada por células neoplásicas. Do ponto de vista clínico, a displasia era considerada de significado duvidoso e prognóstico incerto de forma que, inicialmente, não tinha tratamento

definido (Koss, 1989; Gompel, 1998). O termo neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) foi introduzido por Richart (1967), que a subdividiu em NIC 1, NIC 2 e NIC 3, de acordo com a espessura do epitélio comprometido, à semelhança da classificação proposta por Reagan et al. (1953). Assim, as displasias leve e moderada corresponderiam a NIC 1 e NIC 2, respectivamente, e NIC 3 seria usada para denominar tanto displasia acentuada quanto carcinoma *in situ* (Richard, 1967). Richart e Ludwig (1969), através de estudo de ploidia, demonstraram que displasia acentuada e carcinoma *in situ* estavam muito relacionados, o que fortaleceu a unificação de ambas em uma mesma categoria. Na prática, as alterações classificadas como neoplasias passaram a ser mais valorizadas. No entanto, o avanço do conhecimento revelou de forma mais clara que, nem todas as neoplasias intraepiteliais cervicais, principalmente as de baixo grau, progrediriam para carcinoma invasor, e que talvez a utilização do termo neoplasia não representasse a exata natureza da lesão. Em 1988, o National Cancer Institute (NCI) dos EUA apresentou nova sistemática para o diagnóstico citológico dos esfregaços cervicovaginais, que ficou conhecido como Sistema de Bethesda, o qual introduziu uma série de inovações, entre elas a designação das NIC em lesões intra-epiteliais escamosas (*squamous intraepithelial lesion* - SIL). A SIL de Baixo Grau compreenderia as alterações compatíveis com a presença do HPV e a NIC 1, e a SIL de Alto Grau, compreenderia a NIC 2 e a NIC 3. Adotou-se a designação de lesão, o que representava a compreensão de que se tratava de uma entidade de potencial biológico não determinado, e portanto, não merecia a designação de neoplasia. O objetivo da nova terminologia foi fornecer condições para a comunicação adequada entre citopatologistas e clínicos, facilitar a correlação citopatológica e o manejo terapêutico adequado dos casos alterados (NCI Workshop, 1989).

O exame citológico é ainda hoje o método mais difundido mundialmente para rastreamento destas lesões precursoras. Desde sua introdução por George Papanicolaou na década de 40, uma significativa redução das taxas (>70%) de incidência e mortalidade por

câncer de colo uterino foi alcançada (Sigurdsson, 1993; Liu et al., 2004). Os trabalhos de Papanicolaou e daqueles que o seguiram exercem ainda hoje uma influência dominante na citologia moderna (Demay, 1997).

1.2 O VÍRUS

Os *Papillomavirus* formavam um gênero que, juntamente com os *Polyomavirus*, constituíam a família **Papovaviridae** até a 7ª edição do Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV, 2004). Esta família foi originalmente nomeada agrupando-se os vírus que produziam **p**apiloma (pa) nos coelhos, os vírus que produziam o **p**olyoma (po) dos ratos e os vírus que produziam lesões com alterações **v**acuolares (va) nos macacos, os SV40 (vacuolating vírus), formando-se a família dos *PAPOVAVIRUSES* (1999). Atualmente, o gênero *Papillomavirus* assinalado com o número 00.099.0.01 pelo ICTV constitui a família *Papillomaviridae* assinalada com o número 00.099 (ICTV, 2004). Este nome é derivado em parte do latim, *papilla* significando mamilo ou pústula e em parte do grego: o sufixo *oma* significa tumor; ou seja, tumor que forma mamilos ou papilas. O nome oficial da espécie é representado pelo nome do hospedeiro em itálico seguido do nome do gênero, por exemplo, *Bovine papillomavirus*, *Canine oral papillomavirus*, *European elk papillomavirus*, *Human papillomavirus*, *Ovine papillomavirus* (ICTV, 2004).

Os *Papillomavirus* são caracterizados por serem isométricos quanto à sua morfologia, pequenos e similares entre si à microscopia eletrônica. O HPV é um vírus sem envelope, com cerca de 55nm de diâmetro, possui um capsídeo icosaédrico com 72 capsômeros e seu genoma é composto de DNA circular, de dupla hélice, com cerca de 7.900 pares de bases. O genoma do HPV é organizado em três regiões: região precoce (E), região tardia (L) e região reguladora (URR). Os genes L1 e L2 codificam as proteínas do capsídeo viral e os genes E as

proteínas envolvidas na replicação viral e transformação. Os genes E5, E6 e E7 codificam proteínas responsáveis pela transformação, sendo que a proteína E6 é capaz de inativar a proteína supressora de tumor p53 e a E7 interage com a proteína do retinoblastoma. Os genes E1 e E2 estão envolvidos na replicação viral. Duas ou mais proteínas relacionadas com a replicação episomal do DNA são codificadas por E1 enquanto as proteínas codificadas por E2 regulam, positiva ou negativamente, a transcrição viral. A proteína E4 é o produto predominante da infecção viral produtiva e, por interagir com a citoqueratina, talvez esteja relacionada a alterações estruturais no citoplasma das células infectadas, levando à formação dos coilócitos. São livres de lipídios, infectam animais vertebrados, entre eles: chimpanzés, macacos, cães, cavalos, alces, bois (seis tipos), ovelhas, elefantes, tartarugas, ratos, papagaios, gambás, camundongos e uma única espécie de ave chamada tentilhão (ICTV, 2004). Eles têm tropismos por epitélio e mucosas, sendo frequentemente encontrados na mucosa cérvico-vaginal da mulher, onde podem permanecer por longos períodos sem causar sintomatologia ou desaparecer em função da resposta imunológica individual. Entre as doenças extragenitais causadas por este vírus incluem-se as verrugas comuns, os papilomas conjuntivais e a papilomatose respiratória recorrente (Stoler, 2003).

Existem mais de 100 tipos diferentes de vírus, definidos por base de homologia do DNA, que já foram descritos e tiveram seus genomas completos isolados e caracterizados, e suas seqüências publicadas no banco de dados do National Center for Biotechnology Information (NCBI, 2004). Entretanto, através da detecção de fragmentos parciais do genoma, presume-se que existam vários outros subtipos virais.

Tipos distintos do HPV apresentam diferenças superiores a 10% na seqüência do DNA na região L1 do genoma. Subtipos do HPV apresentam diferenças entre 2% a 10% e variantes intratípicas apresentam diferenças inferiores a 2% nesta mesma região do genoma (De Villiers et al., 2004).

Consideram-se tipos de alto e baixo risco de malignidade, e a diferença entre eles se encontra no papel transformante dos produtos (oncoproteínas) dos genes E6 e E7. As proteínas codificadas por E6 e E7 se ligam, respectivamente, às proteínas p53 e pRB, que são proteínas reguladoras do ciclo celular, consideradas supressoras do câncer. Este fenômeno leva ao desbloqueio do ciclo celular e à instabilidade genética, o que provoca alterações genéticas adicionais, as quais levam ao câncer por impedirem a apoptose, causando o fenômeno de imortalização celular. Este processo é encontrado somente nos vírus de alto risco, não sendo observado nos de baixo risco (Helt et al., 2002). Os tipos virais que afetam o trato genital inferior mais freqüentemente, de acordo com o risco de malignidade são:

1. Alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82;
2. Potencialmente oncogênicos: 26, 53 e 66;
3. Baixo risco: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.

Dos mais de 40 tipos de HPV encontrados no trato genital, cerca de 15 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) têm sido encontrados no carcinoma cervical invasivo, com risco estimado que varia de 50 até mais de 100, tanto para risco relativo quanto para razão de chances (odds ratio). Os tipos mais freqüentes em pacientes com carcinoma do colo uterino são representados por HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 e 35, espectro muito semelhante ao encontrado na população feminina em geral (Franco et al., 2001; Munõz et al., 2003). A rigor, em adição aos 15 tipos de alto risco, os tipos 26, 53 e 66 devem ser considerados como potencialmente oncogênicos (Munõz et al., 2003). Observam-se também na literatura mundial, algumas divergências na sua classificação, principalmente entre os tipos 26, 34, 53, 54, 55, 61, 62, 66, 73, 82, e 83, que algumas vezes são considerados, individualmente, como de alto risco, de baixo risco, de risco indeterminado ou de provável alto risco (Jacobs et al., 2000; Kjaer et al., 2001; Molano et al., 2002; Van Den Brule et al., 2002). A relação do HPV com a carcinogênese depende: do tipo viral, se de alto ou de baixo

risco oncológico, da carga viral, da persistência da infecção e da integração com a célula hospedeira (Syrjanen e Syrjanen, 1999).

A identificação da infecção por HPV propriamente dita inclui métodos biológicos desenvolvidos a partir dos anos 80, como as hibridizações moleculares de ácidos nucleicos, tipo *Southern Blot*, captura de híbridos, hibridização *in situ* e reação em cadeia da polimerase (Syrjänen e Syrjänen, 1999). Com a hibridização molecular possibilitou-se a detecção de seqüências do DNA viral em tumores humanos, sugerindo a existência de diferentes tipos de HPV. A hibridização por *Southern Blot* era a considerada ideal, porém mostrou-se útil apenas em pesquisa. A hibridização *in situ* tem a vantagem de permitir a localização tecidual e até intracelular de seqüências nucleotídicas dos vírus, entretanto, sua sensibilidade é muito baixa, pois exige uma alta carga viral para uma boa visualização das reações (Syrjänen e Syrjänen, 1999). A utilização da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) em estudos epidemiológicos permitiu a comprovação do HPV como principal fator de risco para a neoplasia cervical, sendo que a grande sensibilidade da PCR deriva do seu potencial de amplificação de um segmento específico de DNA viral (Lörincz, 1996).

Atualmente, a maior parte do uso dos testes moleculares para detecção de HPV é restrita para pesquisa. Porém, a identificação de tipos de HPV oncogênicos pode ser importante na decisão do tratamento ou seguimento da paciente. Mulheres com infecção persistente pelo HPV podem ser de alto risco para o desenvolvimento subsequente de neoplasia cervical, quando comparadas com mulheres cuja infecção não seja persistente. Importante também é a detecção da carga viral, já que muitos estudos recentes mostram que a doença clínica está diretamente relacionada com a carga viral (Syrjänen e Syrjänen, 1999).

1.3 EPIDEMIOLOGIA

A situação epidemiológica do câncer de colo uterino no Brasil, não pode deixar de ser ressaltada, enquanto que nos países desenvolvidos essa doença já se encontra controlada e ocupando entre a 8ª e 10ª colocação na população feminina, no Brasil este ainda é um grave problema de saúde pública, com índices de morbimortalidade inaceitáveis para uma doença que possa ser prevenida e curável, ocupando o segundo lugar entre as doenças neoplásicas nas mulheres (Brasil, 2006). Isto pode ser explicado pela ineficiência dos programas de rastreio, de prevenção e combate à doença nestes países ainda em desenvolvimento. Idealmente, um exame de rastreamento deve ser de boa qualidade, barato, justificado pela gravidade da patologia em termos de mortalidade, morbidade e sofrimento causados pela condição em questão, e deve também ser justificado pela efetividade do tratamento dos casos detectados e tratados pela intervenção primária ou secundária, tendo como objetivo final reduzir a mortalidade e a morbidade através da detecção das lesões precursoras (Grimes e Schultz, 2002).

A ausência ou a ineficácia de programas educativos para a prevenção de doenças sexualmente transmitidas (DST), onde hoje, se inclui a infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV), constitui-se na atualidade em grande desafio às autoridades de Saúde Pública e a profissionais que atuem nesta área. Em alguns países, dados clínicos sugerem que a incidência de lesões precursoras graves vem ocorrendo em mulheres dez anos mais jovens do que em mulheres de países desenvolvidos, daí a necessidade de implantação de programas de rastreio que beneficiem esta faixa etária (Lancaster et al., 1999).

O sucesso do rastreamento do câncer do colo uterino depende da qualidade do exame citológico, da cobertura populacional dos programas de rastreio, do intervalo entre os procedimentos, do encaminhamento das mulheres com colpocitologia oncótica (CO) anormal

para exame colposcópico, tratamento adequado e acompanhamento eficiente. Onde programas eficazes para o rastreamento da doença foram implementados, as mortes por câncer cervical foram reduzidas consideravelmente e, o câncer consegue ser diagnosticado em estágios menos avançados, quando o tratamento precoce ainda pode obter algum sucesso. Nos países desenvolvidos, onde o exame de Papanicolaou, combinado com o processo educativo e um bom seguimento dos casos diagnosticados, se constitui na base do rastreamento, a morte por câncer cervical decresceu em mais de 70% (Cuzick, 2001).

Para o ano 2000 estimava-se que existiriam em todo o mundo 1,4 milhão de mulheres com câncer de colo do útero diagnosticado clinicamente, e cerca de 7 milhões de mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (Program for Appropriate Technology in Health, 2000). O exame colpocitológico assume um papel fundamental neste controle, pois enquanto nos países desenvolvidos o percentual de cobertura atinge cerca de 50% da população feminina a cada cinco anos, no Brasil esse percentual não passa dos 5% (Kligerman et al., 1998; Moraes, 1998; Brasil, 2000; Netto et al., 2002).

Nas últimas duas décadas os avanços nas técnicas de biologia molecular permitiram a realização de diversos estudos epidemiológicos que identificaram uma forte associação entre a infecção por papilomavírus humano (HPV) e o câncer de colo do útero. Em onze estudos de caso-controle coordenados pela International Agency for Research on Cancer (IARC) a razão de chances (OR), para o câncer cervical associado com a presença do HPV, foi de 158,2 com um Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) de 113,4 a 220,6 (Munoz et al., 2003). Existe, portanto, um consenso na literatura mundial de que, o HPV esteja associado ao câncer cervical. As evidências incluem um corpo grande e consistente de estudos. Esta associação foi reconhecida por várias revisões a partir dos anos 90 (Bosch et al., 1995; Ho et al., 1998). Após o desenvolvimento de novos “primers” que são segmentos de DNA iniciadores da reação para a detecção do DNA do HPV por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR),

ficou claro que o HPV tem um importante papel no desenvolvimento do câncer cervical porque se provou que quase todas as amostras desta neoplasia contêm DNA do HPV (Bosch et al., 1995).

Analizando a associação entre infecção por HPV e o câncer de colo do útero, diversas organizações acadêmicas internacionais concluíram tratar-se de uma associação de natureza causal e, atualmente, a infecção por HPV é considerada uma causa necessária, porém não suficiente, para o câncer de colo de útero (Walboomers et al., 1999; Bosch et al., 2003; Munoz et al., 2003). Fatores adicionais devem estar envolvidos na progressão das lesões precursoras, e não há consenso se são co-fatores ou fatores de risco independentes da infecção pelo HPV (Herrero et al., 1990; Schiffman e Brinton, 1995; Ho et al., 1998a).

De uma maneira geral, a evolução desta infecção depende do inter-relacionamento entre as características do indivíduo, como sua constituição genética e resposta imunológica, e o tipo viral. No hospedeiro, o HPV pode ficar na forma episomal ou incorporado ao DNA. Na forma episomal, sua atividade acompanha a diferenciação celular pelas camadas do epitélio, resultando em células superficiais com cópias do HPV prontas para serem transmitidas. Histopatologicamente ocorre proliferação celular com hiperplasia epitelial, papilomatose e aumento do número de capilares nas papilas dérmicas, correspondendo clinicamente aos condilomas acuminados. Quando o DNA viral se incorpora ao genoma celular do hospedeiro, induz a produção de determinadas proteínas que modificam a atividade celular através de uma sequência de reações, resultando, ao final de um período de tempo variável, em proliferação celular e inibição da apoptose. Estas modificações, sob ação de outros co-fatores, induzem o aparecimento de lesões com potencial oncogênico, as quais correspondem às neoplasias intra-epiteliais (Nobbenhuis et al., 1999).

Aproximadamente 80% das mulheres que se infectam apresentam uma infecção transitória e não desenvolvem lesões intraepiteliais (Melkert et al., 1993; Moscicki et al.,

2001). A capacidade de desenvolver anticorpos neutralizadores é crucial para que a infecção seja transitória. A maioria das infecções por HPV é transitória, com o vírus tornando-se indetectável em um ou dois anos, por eliminação completa da infecção ou pelo estabelecimento de uma infecção latente, não detectada pelos métodos moleculares convencionais (Moscicki et al., 2001; Schiffman e Kjaer, 2003).

Frente a uma nova lesão genital por HPV, é impossível explicar com exatidão sua origem. O surgimento desta nova lesão pode estar associado a uma recidiva após falha terapêutica ou devido à persistência da ação viral ao redor da lesão inicial, ou, ainda, por uma reativação de infecção latente em qualquer localização, sendo impossível distinguir estas situações de uma nova infecção viral verdadeira (Franco et al., 1999). Segundo alguns estudos, parte destas novas lesões estariam associadas a recentes exposições de risco, através de relação sexual com parceiros diferentes e seriam provavelmente, uma nova infecção (Syrjänen KJ., 1989; Burk et al., 1996a; Svare et al., 1998). A descoberta de que a maioria das mulheres que são DNA positivas não manifesta alterações clínicas ou citológicas, deixa em aberto a significância de infecção cervical latente ou oculta (Lorincz et al., 1987).

1.3.1 Prevalência

Estudos sobre prevalência de HPV propiciam a obtenção de uma medida do percentual de pessoas na população que apresentem uma infecção pelo HPV nova, persistente ou recorrente num particular ponto do tempo. Este parâmetro pode variar muito dependendo do método de detecção utilizado para diagnóstico laboratorial, do tipo de amostra colhida, assim também como das características demográficas e do comportamento sexual do grupo sob estudo (Burk et al., 1996b; Peyton et al., 2001; Kahn e Hillard, 2003; Tarkowski et al., 2004). A prevalência mais alta de HPV tem sido consistentemente demonstrada em jovens, sendo

mais freqüentemente observada após os primeiros anos de iniciação sexual (Dunne et al., 2007).

Atualmente, a infecção pelo HPV é a DST viral mais freqüente na população mundial sexualmente ativa, e alguns estudos mostram que ao menos 15% das mulheres apresentam evidência molecular, e mais de 50% apresentam anticorpos indicativos de infecção passada (Richardson et al., 2000). Em 1996, os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estimavam em 500 mil a 1 milhão de casos novos, por ano, de infecção pelo HPV, e uma prevalência de 20 milhões de casos (CDC Surveillance Report, 2006), sendo que hoje, estudos epidemiológicos sugerem que 75% de todas as pessoas sexualmente ativas serão infectadas pelo HPV em algum momento de suas vidas (Koutsky et al., 1997).

As estimativas que o INCA vem apresentando objetivam oferecer aos governos e às instituições responsáveis, informações e análises epidemiológicas, para que se possa fazer da tomada de decisões, um processo baseado em evidência. A extensão geográfica do Brasil, a diversidade de características regionais e a alocação de recursos têm dificultado o avanço no combate ao câncer de colo do útero, doença esta, totalmente prevenível, como já verificado em países desenvolvidos. Na verdade, a taxa de mortalidade por câncer cervical não está decrescendo. Ao contrário do que ocorre nos países mais desenvolvidos, a taxa de mortalidade por câncer do colo uterino continua elevada no Brasil, e do ponto de vista temporal, vem aumentando: em 1979, a taxa era de 3,44/100.000, enquanto em 1998 era de 4,45/100.000 mulheres, correspondendo a uma variação percentual de 29% (Brasil, 1999), sendo que 18.680 casos novos de câncer de colo seriam esperados para 2008 (Brasil, 2007), com um risco estimado de doença em 19,18/100.000 mulheres. No Rio de Janeiro a taxa bruta de incidência é ainda maior chegando a 25,63/100.000 mulheres. Estes dados são alarmantes e apontam um alto índice de morbi-mortalidade, pelo câncer de colo de útero em nosso estado.

Estudos sobre a prevalência da infecção por HPV e baseados na população foram realizados, com a coordenação da IARC, em países com diferentes taxas de incidência do câncer cervical. Estes estudos sugerem que a prevalência geral da infecção por HPV esteja relacionada com a incidência do câncer cervical, principalmente em países que não sofreram grande influência de programas de prevenção para este câncer. O mesmo parece ocorrer quando se analisa a prevalência da infecção por HPV em mulheres com menos de 25 anos de idade (International Agency for Research on Cancer, 2001; Bosch e de Sanjose, 2003; Dunne et al., 2007). Assim, podemos observar que na Colômbia, Concórdia (Argentina), México e Brasil, locais com altas taxas de incidência do câncer cervical, a prevalência da infecção por HPV em mulheres com menos de 25 anos de idade variou de 16,6% a 38,5%, (Nonenmacher et al., 2002; Lazcano-Ponce et al., 2001; Molano et al., 2002; Matos et al., 2003, Souza et al., 2004). Entretanto em países com baixas taxas de incidência de câncer cervical observou-se uma baixa prevalência da infecção por HPV em mulheres jovens. Na Espanha, país com taxas de incidência de câncer cervical comparativamente menores, foi encontrada uma prevalência de infecção de HPV de 3%, na região metropolitana de Barcelona (de Sanjose et al., 2003). Por outro lado, em alguns países desenvolvidos que apresentam baixas taxas de incidência do câncer cervical como os Estados Unidos, Canadá e Holanda, verificou-se elevadas taxas de prevalência de infecção por HPV em mulheres jovens, mas no entanto menor incidência de câncer cervical (Ferlay et al., 2001). É possível concluir que, nestes países a baixa incidência de câncer cervical, apesar da alta prevalência de infecção pelo HPV esteja diretamente relacionada à existência de programas eficazes para a sua prevenção.

Segundo o estudo Nhanes (The National Health and Nutrition Examination) a prevalência de HPV nos EUA é idade dependente, sendo que as adolescentes e mulheres jovens detêm um maior risco durante o período de iniciação sexual seguido de declínio gradual com o decorrer dos anos. A menor prevalência da infecção por HPV em mulheres

após a terceira ou quarta década de vida estaria relacionada à transitoriedade da infecção por HPV e a menor incidência da infecção nesta faixa etária, por menos exposição e /ou aquisição de imunidade (Bosch et al., 2003). Entretanto, em algumas populações observou-se um novo aumento na prevalência do HPV em mulheres ao redor da menopausa (Burk et al., 1996; Herrero et al., 2000; Lazcano-Ponce et al., 2001; Molano et al., 2002; Bosch et al., 2003).

O aumento da atividade sexual entre adolescentes tem sido bem documentado, e a frequência de doenças sexualmente transmitidas tem aumentado concomitantemente (Silber & Woodward, 1982). Na atualidade estima-se que adolescentes e mulheres jovens apresentem os mais altos índices de prevalência para a maioria das DST's (Rosenfeld et al., 1989), e como resultado temos observado em diversos estudos, um aumento na prevalência de anormalidades citológicas nesta faixa etária (Roye et al., 1992).

1.3.2 Comportamento de Risco

Historicamente, vários fatores de risco foram relacionados com a história natural do câncer cervical, tais como: idade, início precoce da vida sexual, número de parceiros, multiparidade, baixo nível socioeconômico, etilismo, fatores dietéticos, imunossupressão, contraceptivos hormonais, outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) e tabagismo. Atualmente está bem definido o papel do HPV como o principal fator promotor da neoplasia cervical, e muitos desses fatores de risco citados estão relacionados com a condição de risco para a infecção por este vírus. Estudos recentes, prospectivos e que controlaram a infecção pelo HPV com testes de biologia molecular, mostraram que as demais características citadas são confundidoras, e que o principal fator significativo para a incidência e progressão da NIC foi a detecção e persistência do DNA HPV de alto risco oncogênico (Ho et al., 1995; Schiffman e Brinton, 1995; Ho et al., 1998a; Syrjänen e Syrjänen, 2000).

Mudanças no ambiente comportamental individual e sociocultural também influenciaram na história natural das doenças (Piot e Islam, 1994) e como resultado, observa-se hoje um aumento do número de adultos jovens sexualmente ativos, propensos a ter múltiplos parceiros sexuais e, conseqüentemente, maior probabilidade de exposição à uma infecção sexualmente transmissível. Em geral, os adolescentes têm menor acesso aos serviços de saúde e conseqüentemente menos cuidados com as DST's, devido à falta de conhecimento ou até mesmo devido às normas restritivas de alguns serviços médicos (Brookman, 1990). Além disso, as mudanças observadas no comportamento da mulher (como uso de anticoncepcionais orais e preservativos, uso de drogas e álcool, tabagismo, entre outros) e a ausência de serviços de diagnóstico e tratamento para DSTs, associadas à instabilidade econômica a qual promove uma crescente deterioração dos serviços sociais e de saúde, são fatores contribuintes que vêm exacerbar o problema das doenças sexualmente transmissíveis nos países em desenvolvimento (Carael et al., 1991).

As mulheres têm risco duas vezes maior que os homens de adquirir alguma DST de um parceiro infectado. Assim, os efeitos destas doenças nas mulheres são muito mais graves, e as seqüelas resultantes destas infecções são significativamente mais sérias (Sciarra et al., 1997). A relação temporal entre a ocorrência da infecção HPV induzida e o desenvolvimento da neoplasia intra-epitelial cervical permanece ainda obscura, assim como a influência de outros fatores de risco, tais como a presença de infecções vaginais, de outras doenças sexualmente transmissíveis e da importância relativa do tipo de HPV (Koutsky et al., 1992).

O perfil epidemiológico das pacientes com DST é bastante diversificado, pois correlaciona múltiplos fatores, em diferentes populações. Os efeitos de vários fatores (idade, paridade, idade precoce ao início da atividade sexual, número de parceiros sexuais, infecções prévias) sobre o risco de desenvolvimento das várias DST varia segundo os estudos e as regiões geográficas (Koutsky et al., 1992; Becker et al., 1994; Bornstein et al., 1995). O

número de parceiros sexuais atuais e a idade precoce ao início da atividade sexual são dois fatores de risco que medem, indiretamente, a exposição a agentes de transmissão sexual. Isso poderia ser especialmente importante no período da adolescência, devido à imaturidade do epitélio cervical, aumentando a vulnerabilidade da cérvix à agentes infecciosos (Bornstein et al., 1995). Uma vez que estes fatores façam parte do ambiente comportamental individual, seria fundamental a introdução de atividades educativas nos Serviços de Saúde que contribuíssem para a orientação e mudança de comportamento das pacientes. Embora barreiras culturais, políticas e socioeconômicas possam impedir a implementação de estratégias efetivas, o aconselhamento é uma atividade que deve permear todo o atendimento e estar presente em nível multidisciplinar e não depender somente de um profissional (Brookman, 1990; Coates et al., 1996).

Em relação aos fatores associados à infecção por HPV observa-se que o número de parceiros sexuais tem sido freqüentemente identificado como um fator de risco para a infecção. Entretanto, a associação entre essa infecção e outros fatores comportamentais, sociodemográficos e reprodutivos não tem sido tão consistente e estudos conduzidos em diferentes grupos populacionais têm encontrado diferentes fatores determinantes da infecção por HPV (Bauer et al., 1993; Hildesheim et al., 1993; Franco et al., 1995; Munoz et al., 1996; Sellors et al., 2000; Giuliano et al., 2001; Lazcano-Ponce et al., 2001; Peyton et al., 2001; Molano et al., 2002; De Sanjose et al., 2003; Matos et al., 2003; Shin et al., 2003; Sukvirach et al., 2003). O conhecimento da influência do comportamento sexual e dos fatores sociodemográficos sobre o risco de ocorrência das doenças sexualmente transmissíveis é importante para que possamos detectar os chamados grupos de risco (Franco et al., 1995).

Recentes estudos têm demonstrado que os fatores de risco para infecção pelo HPV incluem o número de parceiros sexuais, o número de parceiros do parceiro, configurando aqui o parceiro de risco e a sexarca precoce (Kahn et al., 2002).

Devido à alta prevalência desta infecção, e devido ao fato de seu principal modo de aquisição ser pela relação sexual, fica evidente a importância da idade do primeiro intercurso sexual e do número de parceiros sexuais como fatores de risco (Ley et al., 1991; Franco et al., 1995; Kjaer et al., 1997; Koutsky, 1997; Koltloff et al., 1998). Segundo Mougin et al. (1998), mulheres que tiveram seu primeiro intercurso sexual aos 16 anos apresentaram risco duas vezes maior de desenvolvimento de câncer cervical do que aquelas que tiveram seu primeiro intercurso após os 20 anos. A significância da sexarca precoce como fator de risco predisponente para a infecção pelo HPV está relacionada às mudanças biológicas que ocorrem na cérvix durante a puberdade. A cérvix do adolescente está aparentemente mais susceptível à iniciação da carcinogênese (Moscicki et al., 1989). Edebiri et al. (1990), sugerem que o aumento da atividade mitótica presente durante o crescimento fisiológico normal da cérvix durante a puberdade aumenta a susceptibilidade à carcinogênese. Moscicki et al. (2001), reforçam a idéia sugerindo que a rápida mudança fisiológica no epitélio cervical durante a puberdade reflete a imaturidade fisiológica da zona de transformação onde se inicia o processo neoplásico. Os adolescentes têm uma preponderância de células metaplásicas e colunares na ectocérvice, o que os torna particularmente vulneráveis ao HPV e a outros agentes sexualmente transmissíveis. Observa-se neste período de transição e transformações biológicas, psicológicas e sexuais, um maior interesse em diferentes experiências sexuais, o pouco uso de métodos contracepcionais de barreira e o uso inadequado dos serviços de saúde (Brookman, 1990). Observa-se também que a Zona de Transformação, área onde as células colunares sofrem uma transformação metaplásica, é maior durante a adolescência. A proliferação ativa do epitélio escamo colunar da ectocérvice, bem caracterizada e evidenciada durante a puberdade é mais susceptível a agentes infecciosos como o papilomavirus, do que o epitélio escamoso que recobre a cérvix uterina em quase toda a sua extensão nas pacientes

mais maduras. Fato este que coloca as adolescentes sob maior risco para a aquisição de lesões HPV induzidas (Martinez et al., 1988).

O hábito de fumar, que está presente em cerca de 40 a 60% das pacientes na época do diagnóstico de lesão genital induzida por HPV, é considerado um dos principais fatores associados à persistência da atividade viral, aumentando o risco de progressão ou recidiva das lesões, apesar do tratamento realizado (Herrero et al., 1989; Winkelstein, 1990; Rotelli-Martins et al., 1998). Tal fato parece estar relacionado a uma ação direta sobre o DNA da nicotina e cotinina, encontradas em altas concentrações no muco cervical e que podem induzir mutações e alterações na atividade gênica (Winkelstein, 1998). Indiretamente, estas substâncias inibem a resposta celular do sistema imunológico, liberando a replicação viral e a infecção de células adjacentes, aumentando a possibilidade de incorporação do vírus ao genoma celular (Burk et al., 1996 b).

O risco de uma mulher ter infecção por HPV pode ser avaliado através da idade, comportamento sexual e pelo parceiro com quem esta mulher se relaciona sexualmente. Embora nessa amostra sejam encontradas mulheres entre 14 e 26 anos, sabe-se que mulheres mais velhas têm um risco menor em adquirir infecção por HPV, talvez porque já tenham adquirido imunidade contra o HPV por exposições passadas ao vírus (Koutsky et al., 1992).

Os fatores de risco associados a sua prevalência ainda não são bem definidos (Ho et al., 1998a). A infecção concomitante por outros agentes sexualmente transmissíveis poderia causar um processo inflamatório crônico, que resultaria em comprometimento da imunidade celular, facilitando a persistência da infecção por HPV. Da mesma forma outros fatores dietéticos e nutricionais podem ser co-fatores da infecção por HPV no desenvolvimento do câncer cervical, contudo são necessários maiores estudos para esclarecer a atuação destes como co-fatores (Castle e Giuliano, 2003). Assim, investigar fatores associados à infecção por

HPV em um grupo populacional específico poderá contribuir para um melhor conhecimento da história natural da doença neste grupo.

1.3.3 Transmissão

HPV é transmitido por contato, mais comumente durante atividade sexual micro abrasões ou pequenas fissuras no epitélio muitas vezes produzidos durante o próprio coito facilitam o acesso do vírus às células basais (Schiffman et al., 2003).

Aparentemente o contato sexual com penetração é a via mais comum de infecção, no entanto a transmissão com contato sexual sem penetração também tem sido bem documentada, dedos e brinquedos sexuais estariam aqui também relacionados como forma de veiculação viral (Winer et al., 2003). Infecção de mulheres que mantém relação apenas com mulheres também é uma ocorrência comum (Marrazzo et al., 2001), portanto, adolescentes que se abstêm de intercurso sexual, mas no entanto mantêm outros tipos de contatos sexuais permanecem sob risco para adquirir uma infecção pelo vírus HPV. E mesmo aqueles que usam condom, também estão em risco para adquirir HPV em sítios não cobertos pelo método de barreira (Winer et al., 2003). Adolescentes sexualmente ativos podem estar sob particular risco de desenvolver processos infecciosos devido à iniciação precoce da atividade sexual, ao maior número de parceiros, à maior incidência de outras DST's, e devido a maior vulnerabilidade da cérvix à aquisição de doenças sexualmente transmissíveis e à iniciação da carcinogênese (Edebiri et al., 1990; Mosi et al., 2001).

Na maioria dos casos, o contágio ocorre através do contato sexual entre pessoas com lesões genitais, com um risco estimado em 60% a 80% de se adquirir o HPV através de um único contato (Barrasso et al., 1987). Após o contágio, a ação viral está na dependência de

muitos fatores e os acontecimentos seguintes são variáveis, não existindo um marcador que defina a evolução da infecção (Ho et al., 1998a; Franco et al., 1999).

1.4 DIAGNÓSTICO

As lesões genitais pré-neoplásicas associadas ao HPV, são diagnosticadas através dos exames citopatológico, colposcópico e histopatológico. A Citologia Oncótica (CO), associada ao exame colposcópico e a avaliação histológica representam um trio comprovadamente eficaz para o diagnóstico das infecções pelo HPV (Focchi et al., 1988). Estes exames podem não detectar isoladamente, estas lesões, mas a associação dos mesmos permite um adequado diagnóstico do grau, número e localização das lesões, auxiliando portanto na definição da conduta terapêutica a ser adotada (Syrjänen e Syrjänen, 2000).

A infecção pelo HPV pode se manifestar como uma infecção subclínica, detectada apenas por anormalidades citológicas, como também pode ser detectada com o auxílio da colposcopia. A infecção latente pelo HPV, a qual é diagnosticada apenas por métodos de detecção de DNA, sem qualquer evidência de doença clínica, é a mais comum manifestação da infecção pelo HPV (Risser et al., 2005). Devido à alta sensibilidade do método da PCR, pode-se encontrar um grande número de diagnósticos positivos sem correlação clínica, sendo, portanto, um teste de baixo valor preditivo positivo, mas de altíssimo valor preditivo negativo para neoplasia cervical. A grande vantagem do método é a multiplicidade de materiais biológicos, a partir dos quais o exame pode ser realizado (Lörincz, 1996; Van Doorn et al., 2002).

A detecção do DNA do HPV através do método de amplificação do alvo é feita pela reação em cadeia da polimerase (PCR). Na PCR são utilizados iniciadores gerais (consensuais) ou iniciadores tipo específicos para a amplificação do DNA do HPV.

Com os iniciadores tipo específicos consegue-se detectar apenas um tipo do HPV em cada reação. Isto limita a utilidade clínica da PCR baseada nestes iniciadores, já que diversos tipos do HPV podem ser encontrados nas infecções genitais. Por outro lado, com os iniciadores gerais pode-se amplificar vários tipos do HPV em uma única reação. Os iniciadores gerais são direcionados basicamente para as regiões L1 e E1 do genoma do HPV, que parecem ser as regiões mais conservadas. Entretanto, não existem áreas perfeitamente congruentes entre os diferentes tipos do HPV, sendo, portanto, necessária a utilização de alguns mecanismos para que os iniciadores gerais possam amplificar simultaneamente vários tipos do HPV. Estes mecanismos incluem a utilização de iniciadores degenerados (misturas de oligonucleotídeos apresentando diferenças nos nucleotídeos em várias posições), contendo resíduos de inosina, resíduos estes que se combinam com qualquer nucleotídeo. Vários conjuntos de iniciadores gerais já foram descritos como o GP5+/6+, MY09/11, PGMY e SPF10. Após a amplificação do DNA por meio da PCR, o genótipo do HPV pode ser identificado através do seqüenciamento direto do produto da PCR, através da utilização de enzimas de restrição (*restriction fragment length polymorphism*) ou pela hibridização dos produtos da PCR com sondas de oligonucleotídeos, utilizando métodos como a hibridização reversa. A hibridização reversa tem-se mostrado útil para a hibridização simultânea do produto da PCR com múltiplas sondas de oligonucleotídeos. O *line probe assay* (LIPA), o *line blot assay* e o HPV-DNA *chip* são métodos embasados na hibridização reversa (Van Doorn et al., 2001).

Os testes biológicos como a PCR para detecção do DNA HPV, assim como também testes morfológicos como a citologia e a colposcopia, permitem traçar a prevalência da infecção por HPV e das lesões por ele induzidas.

1.5 TRATAMENTO

Não existe, até o momento, tratamento específico contra o HPV. O que se faz é eliminar as lesões clínicas ou subclínicas, através de cirurgias convencionais ou com cirurgia de alta frequência (CAF), ressecções, vaporizações ou cauterizações (Focchi et al., 1988; Syrjänen e Syrjänen, 2000). Outra forma terapêutica visa estimular a resposta imunológica através da utilização de imunomoduladores como o interferon ou o imiquimod (Syrjanen e Syrjanen, 2000). A escolha do tipo de tratamento baseia-se em fatores como idade, paridade, estado clínico, grau, localização e número de lesões, assim como o tipo de HPV, visando, com isto, obter-se um resultado terapêutico melhor e com menos seqüelas (Ley et al., 1991; Burk et al., 1996a), principalmente em se tratando de pacientes jovens, e na grande maioria ainda com prole não definida, otimizando-se portanto a busca de uma terapêutica efetiva e ao mesmo tempo conservadora.

1.6 JUSTIFICATIVA

Apesar de o câncer cervical ser um importante problema de saúde pública no Brasil, ainda são encontrados poucos estudos sobre os aspectos epidemiológicos da infecção pelo HPV em adolescentes e mulheres jovens. Releva-se, porém, que nenhum deles contemplava o nosso estado, ou especificamente a área metropolitana do Rio de Janeiro.

Adolescentes e mulheres jovens parecem estar particularmente mais susceptíveis e vulneráveis às DST's, merecendo portanto atenção especial, e requerendo maior atenção dos serviços de saúde com informações concernentes à prevenção destas doenças (Soares et al., 2003).

O impacto econômico decorrente dos custos no diagnóstico e tratamento das DST's é grande entre jovens de 15 a 24 anos devido à alta prevalência destas infecções nesta faixa etária, portanto, esforços direcionados a atividades de prevenção podem diminuir substancialmente o custo destes tratamentos (Chesson et al., 2004). O controle das DST coloca um sério desafio e cria uma necessidade urgente para que os países planejem, implantem, monitorem e aprimorem programas de saúde pública para a prevenção e o combate a estas doenças, principalmente nos adolescentes (Bowden et al., 1999; Crosby et al., 2002; Behets et al., 2001).

Apesar dos recursos para o controle das doenças de transmissão sexual terem crescido, como resultado dos programas de DST/AIDS, estes ainda são inadequados e as infra-estruturas de saúde ainda permanecem fracas para prestar tal atendimento. Dada a urgência da tarefa que se impõe, mais abordagens inovadoras devem ser desenvolvidas e implementadas. Assim, é possível que, o direcionamento de recursos e a elaboração de programas específicos para grupos prioritários (conhecidos como grupos de risco ou transmissores de alta frequência, responsáveis por difundir e perpetuar as doenças sexualmente transmissíveis), sejam capazes de promover um maior impacto sobre a redução da prevalência de DST em uma determinada comunidade do que programas destinados à população geral (Mugrditchian et al., 1995).

Estudos de prevalência são necessários para guiar o desenvolvimento de recomendações para a vacinação de mulheres jovens contra o HPV e também para dar suporte a outras medidas de promoção de saúde. Além disso, os resultados deste estudo podem ser utilizados em atividades de esclarecimento sobre a infecção por HPV voltadas para a população jovem, pois um maior conhecimento, por parte deste grupo populacional específico, sobre as formas de aquisição, sobre os fatores de risco e a frequência desta infecção, pode contribuir para que estas jovens tenham uma maior percepção em relação ao

seu risco de desenvolver lesões precursoras e, conseqüentemente, influenciar a sua adesão às atividades de prevenção do câncer cervical e / ou estimular modificações de comportamentos que estejam associados a um maior risco de aquisição desta e de outras infecções.

Prevalência e incidência são parâmetros incorporados em modelos de custo - efetividade, com estimativas iniciais de probabilidade de infecção, e, em modelos dinâmicos de custo efetividade a prevalência é ajustada através do tempo para refletir o efeito de *feedback* da vacinação, daí então a enorme importância desses estudos de prevalência de HPV no momento em que esta vacina começa a ser comercializada em nosso meio (Tarwoski et al., 2004; Kahn et al., 2007). Espera-se portanto que esses estudos de prevalência sejam capazes de demonstrar a longo prazo a eficácia das vacinas em diminuir a ocorrência de infecções pelo vírus HPV (Lowy e Frazer, 2003).

Apesar do câncer cervical ser um evento raro em mulheres jovens, conhecer os fatores de risco e a prevalência do principal fator responsável por esse câncer, poderá auxiliar no planejamento de estratégias para a prevenção primária e poderá também nortear projetos para a vacinação contra o HPV em adolescentes, a fim de reduzir o impacto da infecção por HPV e suas conseqüências nesta população.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a prevalência da infecção pelo Papilomavirus Humano em adolescentes e em mulheres jovens, sexualmente ativas, estudantes de colégios públicos da rede municipal de Niterói, no estado do Rio de Janeiro assim como avaliar os fatores de risco associados à esta infecção, sejam eles: sócio demográficos, comportamentais ou biológicos .

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar para a população estudada:

- A associação entre a presença do DNA-HPV e outras DST's diagnosticadas citologicamente.
 - A associação entre a presença do DNA-HPV e a ectopia cervical identificada através da Videocolposcopia Digital.
 - A associação entre a presença do DNA-HPV e o resultado da citologia.
 - A associação entre a presença do DNA-HPV e o resultado da colposcopia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO

A população de estudo foi composta de estudantes sexualmente ativas de 14 a 26 anos, matriculadas em escolas públicas municipais de Niterói, avaliadas no período entre novembro de 2004 e dezembro de 2005. Priorizou-se estudar, também, as adolescentes matriculadas no período noturno, além dos outros períodos diurnos por se considerar que à noite encontraríamos mais alunas na faixa etária da adolescência estendida, também de interesse em nosso estudo.

A pesquisadora principal, portando ofício da Secretaria de Estado de Educação (Anexo nº 1), endereçado às diretoras das escolas, iniciou as visitas a várias escolas da região metropolitana de Niterói, com intuito de apresentar o projeto à diretoria e solicitar permissão para a realização das palestras e para o agendamento da consulta médica para as estudantes.

A seleção das escolas considerou preferencialmente aquelas com maior número de alunas matriculadas. As unidades de ensino que propiciaram as melhores condições para o desenvolvimento do trabalho de campo foram: C.E. Baltazar Bernardino (Santa Rosa), C.E. Manoel de Abreu (Icaraí), C.E. Aurelino Leal (Ingá) e C.E. Cizínio Soares Pinto (São Francisco). Todas as alunas que preenchiam os critérios de inclusão, conforme descrito abaixo, foram convidadas a participar do estudo, depois de assistirem a palestra administrada pela pesquisadora principal.

As escolas foram visitadas até o número de participantes previsto ter sido alcançado. Foram realizadas durante a primeira fase do estudo, vinte palestras nestas 4 escolas. Nestas palestras foram abordados assuntos pertinentes à saúde do adolescente e à prevenção e combate às doenças sexualmente transmissíveis, assim como foram explanados também os objetivos da pesquisa, e os critérios de inclusão e de exclusão. As estudantes elegíveis, que desejaram participar no estudo, agendaram sua consulta diretamente com a pesquisadora principal, momento este no qual foi também assinado o consentimento livre e esclarecido de participação. As menores de 18 anos foram orientadas a comparecer à consulta acompanhadas de seu responsável, para que o consentimento pudesse ser assinado, no momento da consulta.

Das 3624 alunas matriculadas nas escolas visitadas, 1616 assistiram a palestra, 544 agendaram consulta com a pesquisadora principal e deste montante de estudantes, 258 compareceram para entrevista e coleta de material. Estes dados foram confirmados através das declarações das escolas (Anexo nº 2) e pelo controle de presença e agendamento, realizado pela própria pesquisadora principal. Uma das amostras encaminhadas para análise do PCR se mostrou indeterminada, sendo o sujeito de pesquisa retirado do estudo. Nossa amostra final foi portanto composta por 257 estudantes (Fluxograma-1).

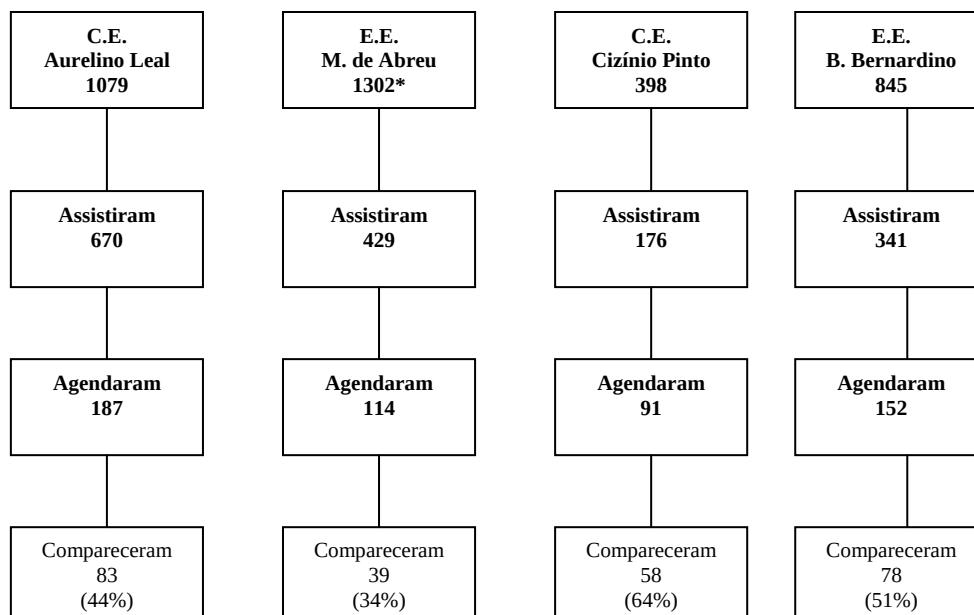
3.2 TIPO DE ESTUDO

Estudo seccional em escolares.

3.3 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Chegou-se a uma amostra de 250 estudantes, para uma confiança estatística de 95% e um poder de teste de 80%, considerando-se a prevalência em não expostas de 10% e um risco relativo esperado de 2.5 e 10% de perdas.

Fluxograma 1 – Abordagem e participação no estudo de prevalência de HPV em jovens estudantes de Niterói: 2004-2005¹²



3.4 SELEÇÃO DOS SUJEITOS

3.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas em nosso estudo, as estudantes que apresentassem os seguintes critérios:

- Estudantes de 14 a 26 anos completos no momento do 1º contato com a pesquisadora, que já tivessem iniciado sua vida sexual e que estivessem matriculadas em escolas públicas municipais e ou estaduais de Niterói visitadas, entre 2004 e 2005;
- Concordância em participar e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3) pela participante, ou pelo seu responsável legal caso fosse menor de 18 anos;

¹ O número total de alunos (2170) fornecido pelo Censo de 2005, englobava também os alunos matriculados do sexo masculino, cerca de 60% (1.302), eram do sexo feminino.

² Foi excluída uma estudante da escola Aurelino Leal. devido a impossibilidade de realização do exame da PCR.

- Concordância em preencher o questionário elaborado para o estudo (Anexo nº 4), contendo perguntas relacionadas aos seus dados pessoais, assim como à sua história sexual, contraceptiva, reprodutiva e médico-ginecológica;
- Concordância em ser submetida a exame físico e ginecológico completo com coleta de amostras para os testes de Citologia e de PCR para detecção do papilomavírus, e a ser submetida a Videocolposcopia Digital com Captura de Imagens a serem utilizadas na pesquisa e em produções científicas e acadêmicas;
- Ausência de problemas de saúde evidentes de acordo com a história clínica e exame físico.

3.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo as estudantes que apresentassem os seguintes critérios:

- Gravidez confirmada ou suspeitada ou amamentação em curso;
- Estudantes em tratamento ou aguardando tratamento para condilomas internos ou externos previamente diagnosticados, ou que tivessem sido submetidas a tratamento de qualquer patologia cervical por eletrocoagulação, crioterapia ou conização nos últimos seis meses;
- Citologia cervical (Papanicolaou) anterior anormal, exceto um diagnóstico de processo inflamatório inespecífico ou um resultado anterior de ASCUS com exame subsequente dentro de parâmetros de normalidade;
- Suspeita ou diagnóstico confirmado de imunodeficiência, incluindo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, transplantadas renais em uso de imunossuppressores e história familiar de imunodeficiência congênita ou hereditária. Assim como história de uso crônico (mais de 14 dias) de imunossuppressores ou outras drogas modificadoras da imunidade nos últimos seis meses;

- Sinais de cervicite aguda com exudato inflamatório acentuado, ao exame especular impossibilitando a coleta do material;
- Defeitos congênitos significativos ou doença crônica grave;
- Alterações clinicamente significativas, agudas ou crônicas, da função pulmonar, cardiovascular, hepática ou renal, conforme determinado pelo exame clínico;
- Em uso, no momento do recrutamento, de qualquer droga ou vacina em fase de pesquisa ou não registrada.

3.5 COLETA DE DADOS

Foram utilizadas duas fichas para registro dos dados, durante a coleta das amostras:

- a) Ficha de atendimento para registro dos dados de anamnese dirigida e dos achados obtidos com a inspeção visual. Nesta ficha consta ainda a descrição do exame colposcópico, e local para o registro de procedimentos diagnósticos quando realizados (biópsias) e possíveis tratamentos clínicos instituídos (Anexo nº 5).
- b) Ficha complementar de atendimento (Padrão SISCOLO) a qual acompanhou a lâmina com material colhido para citologia oncológica, utilizada pelo Serviço de Citopatologia do HUAP, contendo apenas dados clínicos da paciente e alguma observação suplementar, sem menção do resultado da Colposcopia ou da PCR (Anexo nº 6).

Após a coleta, os materiais obtidos foram enviados para o laboratório, e separados exclusivamente para esta pesquisa. Todos os dados obtidos foram anotados em uma ficha pré-codificada, especialmente desenhada para este estudo. Estas fichas foram guardadas em um arquivo próprio e todos os resultados de exames foram anotados nas mesmas, à medida que foram disponibilizados.

3.5.1 Procedimentos realizados na consulta

Na 1ª visita médica, as pacientes foram submetidas à anamnese dirigida e auto preenchimento de questionário específico sendo em seguida submetidas a exame físico e ginecológico, o qual consistiu na coleta de material tanto para Citologia Oncótica quanto para PCR (Reação de Polimerase em Cadeia), assim como na visualização direta da cérvix uterina através de exame colposcópico com magnificação de imagem.

Todo o material utilizado durante o exame ginecológico foi descartável: espéculos no 1 e 2, kit para coleta citológica de amostra vaginal, ectocervical e endocervical, lençol, avental e protetores de pé. Durante o exame citológico foram colhidas amostras de secreção cérvico vaginal (com espátula de Ayre) e amostra endocervical (com cytobrush-escova endocervical), as quais foram devidamente fixadas em solução de álcool-éter a 90% para análise posterior. Os espécimens obtidos através de biopsia excisional (com alça diatérmica) foram imediatamente fixados em formol a 10%, rotulados e registrados em livro próprio, seguindo as normas protocolares do ambulatório de Patologia Cervical do Serviço de Ginecologia da Universidade Federal Fluminense. As amostras lacradas foram encaminhadas para o laboratório de análises histopatológicas do HUAP onde foram processadas em parafina e coradas com hematoxilina-eosina, para adequada avaliação seriada das lâminas.

Todas as amostras citológicas e histopatológicas obtidas durante a pesquisa foram analisadas pelos citopatologistas do Setor de Citologia e Histopatologia Clínica do HUAP, sem que estes profissionais tivessem ciência do resultado da colposcopia previamente realizada pelo pesquisador principal (cartas de responsabilidade em anexo nº 7 e nº 8, respectivamente). As amostras obtidas para análise do DNA viral através da reação da Polimerase em Cadeia (PCR) foram coletadas diretamente da lesão, caso esta fosse visualizada, ou da junção escamo-colunar caso não fosse detectada lesão clinicamente visível durante o exame especular. A escovinha endocervical utilizada para esta coleta, era quebrada

e inserida em tubo padronizado contendo tampão TRIS-EDTA pH 7,2 mantidos à 4 graus, para evitar a desnaturação dos reagentes e mantê-lo em estado líquido. Uma vez colhida, a amostra era inserida no tubo previamente etiquetado, e este era imediatamente colocado em temperatura de congelação, onde poderia permanecer por 48 horas. Caso a amostra precisasse ser armazenada por um período mais longo, ela deveria permanecer à -20°C (Oliveira, 2006). Os tubos padronizados, eram em seguida encaminhados, em condições otimizadas para o transporte, em caixas de isopor com altura ligeiramente superior ao do tubo, contendo sacos de gelo no seu interior, no intuito de se manter a temperatura desejada, para o laboratório de Virologia do Departamento de Microbiologia e Parasitologia do Instituto Biomédico da UFF, onde foram analisadas, pela virologista responsável pelo setor (Carta de concordância em anexo nº 9), também sem conhecimento dos resultados citológicos ou do resultado das colposcopias previamente realizadas. Uma folha de registro onde constava o nome e o número da paciente, data da coleta, e data da entrega seguia junto com o material enviado. O exame colposcópico também realizado após a coleta das amostras, durou em média 15 minutos, proporcionando uma visualização magnificada da cérvix uterina.

O exame colposcópico foi realizado com aparelho da marca DF-Vasconcellos, e obedeceu aos seguintes critérios: limpeza das estruturas com soro fisiológico, com observação do colo uterino e vagina; estudo da vascularização com filtro verde; embrocação do colo e da vagina com solução de ácido acético a 5%, seguida de avaliação e captura das imagens; e teste de *Schiller* com aplicação de solução iodo-iodetada; a biópsia dos achados alterados, foi realizada com pinça *Gaylor-Medina* ou com CAF (Cirurgia de Alta Frequência).

A coleta da amostra cervical foi adiada em mulheres que estavam menstruadas ou usando medicamentos intravaginais no dia do seu comparecimento ao consultório médico da pesquisadora principal. Estas participantes foram solicitadas a retornar ao consultório, após o término da menstruação ou após o uso da medicação intra vaginal em vigência, uma vez que

tivessem preenchido o questionário, foi concedida então uma nova oportunidade de coleta das amostras.

Os resultados dos exames laboratoriais foram encaminhados às estudantes em envelope lacrado por correio ou em mãos, no consultório médico e em alguns casos via direção da escola, conforme orientação dada pela estudante, no momento da coleta. Nos casos em que houve necessidade de acompanhamento, a estudante foi contactada para agendamento de nova visita médica e encaminhada ao Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), para adequado acompanhamento e instituição de terapêutica adequada, quando necessário (Anexo nº 10 - Carta de concordância do responsável pelo ambulatório de ginecologia do HUAP). O acompanhamento dos sujeitos de pesquisa agendados no HUAP foi coordenado pela pesquisadora principal.

3.6 DEFINIÇÃO DOS MÉTODOS E CONCEITOS

3.6.1 Colpocitologia oncológica

As mulheres examinadas foram submetidas primeiramente à colheita do material para o Teste de Papanicolaou. Usando um espéculo bi-valvar, não lubrificado, inserido na vagina, o esfregaço para o Teste de Papanicolaou foi colhido com uma espátula de Ayre, raspando-se a cérvix numa rotação completa de 360°, procurando-se atingir toda a zona de transformação, para obter um espécime adequado e satisfatório para avaliação citológica. Em seguida, utilizou-se a escova de Campos da Paz para a colheita de material endocervical. O esfregaço foi constituído de três amostras representativas do fundo de saco vaginal, e raspados ectocervical e endocervical. O material foi estendido em lâminas de vidro, com lateral de vidro fosco, permitindo que as mesmas fossem identificadas, sendo as mesmas fixadas

rapidamente para evitar seu dessecamento. As lâminas foram encaminhadas para o Laboratório de Citopatologia do HUAP, e processadas seguindo rotina específica do serviço de Citopatologia do HUAP sendo coradas pelo método de Papanicolaou. As lâminas examinadas foram classificadas de acordo com os critérios estabelecidos pelo Sistema Bethesda (Wright, 2002; Solomon, 2002).

3.6.1.1 *Classificação geral*

a) Processos neoplásicos

- Negativo para atipias intra-epiteliais ou malignidade (inclui micro-organismos e alterações não-neoplásicas)
- Anormalidades de células epiteliais (sub-especificando se escamosas ou glandulares):
 - ◆ Atipias de células escamosas (ASC)
 - de significado indeterminado (ASC-US)
 - não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H)
- Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (inclui displasia leve - NIC I / HPV)
- Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (englobando displasias moderada - NIC II, displasia acentuada- NIC III e Carcinoma “in situ”)
- Lesão intra-epitelial de alto grau com padrão suspeito de invasão
- Anormalidades de células glandulares.
 - ◆ Atipias de células: endocervicais, endometriais, glandulares
 - Células endocervicais atípicas – favorecendo neoplasia
 - Células glandulares atípicas – favorecendo neoplasia

- Adenocarcinoma endocervical “in situ”
- Adenocarcinoma
 - ◆ endocervical
 - ◆ endometrial
 - ◆ extra-uterino
 - ◆ sem especificação

b) Processos inflamatórios

- Micro-organismos:
 - ◆ *Trichomonas vaginalis*;
 - ◆ Fungos morfológicamente compatíveis com *Cândida* sp;
 - ◆ Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de *Gardnerella* / *Mobiluncos*)
 - ◆ Bactérias morfológicamente compatíveis com *Actinomyces* sp;
 - ◆ Efeito citopático compatível com infecção por vírus Herpes simples;
 - ◆ Sugestivo de *Clamydia* sp.

c) Outras alterações não-neoplásicas (opcional)

- Alterações celulares reacionais associadas a inflamação incluindo: reparo típico, radiação e dispositivo intra-uterino (os 2 últimos não se aplicam ao presente estudo);
- Metaplasia escamosa
- Presença de células glandulares pós-histerectomia (não se aplica ao presente estudo);
- Atrofia (não se aplica ao presente estudo);
- Células endometriais (descamadas e epiteliais), em mulheres acima de 40 anos fora do período menstrual (não se aplica ao presente estudo).

3.6.2 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

3.6.2.1 *Extração do DNA das amostras*

As amostras foram encaminhadas em tubos Eppendorfs devidamente identificados (nome, prontuário e data da coleta) contendo 1ml de Tampão Tris 10mM e pH 7.4 – EDTA 1mM pH 8.0, sob refrigeração.

- a) **Digestão por Proteinase K:** As amostras foram incubadas a 56°C por 4 a 6 horas em 200 µl de tampão de digestão (10mM TRIS-ácido clorídrico pH 8.3, 1mM EDTA pH 8.0, 0,5% Tween 20, 400 µg/ml de concentração final de proteinase K).
- b) **Precipitação das proteínas:** Após a digestão foi acrescentado 1 ml de fenol/clorofórmio/álcool isoamílico, homogeneizado e centrifugado por 5 minutos de 5000 a 10000 rpm. O sobrenadante foi transferido para um tubo limpo, desprezando-se apropriadamente os resíduos orgânicos. Esta operação foi repetida até se obter um sobrenadante limpo.
- c) **Precipitação do DNA** – Foi adicionado 1/10 do volume de acetato de sódio 3M pH 6,0 ao sobrenadante, seguido de 2.5 volumes de etanol 100%. As amostras foram homogeneizadas por inversão suave e mantidos à -20°C overnight. A seguir, o material foi centrifugado a 14000 rpm por 30 min a 4°C. O sobrenadante foi removido e o sedimento lavado com 1ml de etanol a 70%. O material foi novamente centrifugado a 14000 rpm por 5 a 15 min a 4°C. O sobrenadante foi descartado e o tubo foi invertido sobre um lenço de papel para retirada de todo o etanol. O sedimento foi ressuspenso em 50µl de água destilada estéril e estocado a -20° C.

3.6.2.2 Detecção do HPV por PCR

Os oligonucleotídeos My09/My11 (primers genéricos) foram utilizados para amplificar um fragmento de DNA viral com 460 pares de base (bp) da região L1 do genoma viral (Manos et al.,1989). Como controle interno da reação foram utilizados os oligonucleotídeos Ac1 e Ac2, que amplificam segmentos do gene celular da actina com 330 bp e determinam a presença de células nas amostras. As reações de amplificação foram executadas com 45µl da mistura da reação incluindo 5 µl de tampão 10X concentrado (10mM Tris-HCl pH8.0, 0,1mM de EDTA, 10mM de NaCl); 1,5µl de cloreto de magnésio, 200 µmol dos deoxinucleotídeos dATP, dCTP, dGTP e dTTP, 1µmol de cada oligonucleotídeo My, 0,1 µmol de cada oligonucleotídeo Ac, 2,5 unidades de Taq polimerase, e água destilada e deionizada. A mistura de reação foi distribuída em tubos de 0,2 ml e 5µl do DNA extraído de cada paciente foi adicionado a cada tubo. As reações foram submetidas a 30 ciclos de amplificação a 94°C por 5 minutos, 55°C por 1 minuto e 72°C por dois minutos (Gall et al.,1993). Para evitar resultados falso-positivos oriundos de possível contaminação, todo material utilizado na reação foi previamente esterilizado. Todos os testes incluíam um controle negativo contendo apenas água bidestilada, sem nenhuma amostra de DNA.

Os produtos amplificados pela reação de PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1.3%, e comparados a um DNA padrão de peso molecular definido (100bp). Para visualização, os géis foram corados com brometo de etídeo e visualizados sob luz UV em transiluminador.

3.6.3 Videocolposcopia Digital com Captura de Imagem

Foi utilizado um colposcópio da marca DF Vasconcellos (modelo DFV* 124-85) apresentando um divisor de imagem, com prisma duplo, para incorporação da câmara de vídeo à cabeça óptica, filtros verde e azul (para visualização do padrão vascular), e cabeça estereoscópica de 5 aumentos seriados com microfocalização na objetiva. Os exames foram realizados em 6, 10, 16, 25 e 40 aumentos respectivamente (do menor para o maior aumento), após a aplicação de ácido acético à 5%. Na segunda etapa do exame colposcópico aplicou-se na cérvix uterina e nos fôrnices vaginais uma solução iodo-iodetada (Teste de Schiller). Através de um monitor acoplado a um Sistema de Vídeo, era possível que a paciente e seu responsável, pudessem acompanhar visualmente todas as fases do exame. As fotos digitais obtidas durante o procedimento de captura de imagem, através da câmara de vídeo digital (Inami modelo nº VCC-151), acoplada à cabeça ótica do colposcópio, foram armazenadas para consulta após a emissão do laudo colposcópico, em software específico para captura e gerenciamento de imagens (Fotoscan, 2000). Todos os exames de Videocolposcopia Digital, com magnificação de imagem, foram realizados com o mesmo Colposcópio, pela pesquisadora principal.

A colposcopia direcionou a propedêutica complementar, quando esta se fez necessária, sendo descrita e caracterizada como satisfatória ou não, conforme a visualização total ou não da junção escamo-colunar. Os aspectos colposcópicos encontrados foram organizados de acordo com a Nomenclatura Internacional dos Achados Colposcópicos, aprovados pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) no 11º Congresso Mundial em Barcelona, realizado entre os dias 9 e 13 de junho de 2002 (Walker et al., 2003)

A padronização na complementação diagnóstica e/ou terapêutica seguiu o protocolo recomendado pelo Inca no manual de “Nomenclatura Brasileira Para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas” Recomendações para profissionais de Saúde (Brasil 2006).

3.7 VARIÁVEIS EM ESTUDO

3.7.1 Relativas ao HPV

a) Reação de Polimerase em Cadeia (PCR)

A avaliação da detecção de presença de DNA-HPV através da Reação de Polimerase em Cadeia será avaliada como uma variável categórica dicotômica (positiva/negativa). Foi considerada positiva quando foram visualizados os produtos, através de eletroforese após amplificação do sinal.

3.7.2 Relativas às lesões no colo

a) Citologia

Foi interpretada como uma variável categórica ordinal, seguindo a nomenclatura previamente estabelecida na Classificação de Bethesda datada de 1988 e modificada em 2001 pelo National Cancer Institute (NCI), onde se procedeu revisão atual e se estabeleceram os critérios atuais da nova classificação consolidadas em: normal, inflamatório, baixo grau, alto grau e câncer (Wright et al., 2002).

Neste trabalho, para fins de análise, agruparam-se as categorias dos resultados citológicos, classificados pelo Sistema Bethesda, da seguinte maneira (atipias glandulares e câncer não foram incluídos no estudo), como mostra o Quadro 1.

Quadro 1: Categorias da classificação citológica e categorias utilizadas no trabalho agrupadas para fins de análise

Categorias Citológicas	Categorias no trabalho
Normal e Metaplasia Escamosa	Normal
Inflamatório e ASCUS*	Inflamatório
HPV, NIC 1 e ASCUS**	LSIL
NIC 2 e NIC 3	HSIL

b) Colposcopia

As lesões HPV Induzidas no Trato Genital Inferior foram interpretadas como uma variável categórica ordinal, seguindo a classificação baseada nos critérios estabelecidos pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (Walker et al., 2003), abaixo descrita:

Normal (Ausência de lesões clinicamente detectáveis)

LIE BG (Lesão Intra-epitelial Escamosa de Baixo Grau)

◆ Condiloma

◆ NIC I

LIE AG (Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau)

◆ NIC II

◆ NIC III/ CA in SITU

CI (Carcinoma invasor)

* Ascus (Alterações atípicas de significado indeterminado favorecendo processo reacional).

** Ascus (Alterações atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásico - favorecendo HPV).

3.7.3 Variáveis relativas aos fatores de risco

3.7.3.1 *Biológicas*

a) Ectopia

A ectopia foi avaliada como uma variável categórica dicotômica. Baseada no achado colposcópico de epitélio glandular na ectocérvice (Moscicki et al., 1989; Kahn et al., 2001; Rocha-Zavaleta et al., 2003).

1 - Presença de ectopia

2 - Ausência de ectopia

3.7.3.2 *Demográficas*

a) Idade

Em anos completos a contar da data de nascimento até o dia da consulta, referido pela paciente, classificada como variável contínua e agrupada em 2 grupos estratificados: 14 a 19 e 20 a 26 (Burk et al., 1996a).

b) Nível Sócio Econômico

Foi avaliado através da renda bruta familiar (Burk et al., 1996a).

c) Estado Civil

Foi avaliada como variável categórica dicotômica (Burkett et al., 1992).

1 - Solteira ou Separada

2 - Casada ou com Companheiro Fixo

d) Cor

A cor foi avaliada como uma variável categórica dicotômica (Orr et al., 1992).

1 - Não Branca

2 – Branca

3.7.3.3 *Variáveis comportamentais*

a) Sexarca

Idade relatada em anos completos na época da primeira relação sexual. Foi avaliada como variável categórica dicotômica (Kahn et al., 2002a).

1 - Antes dos 15 anos

2 - Depois dos 15 anos

b) Número de parceiros

Número de parceiros do sexo oposto com quem já manteve relação sexual desde o início de sua vida sexual até a consulta inicial, relatados pela paciente. A variável foi avaliada como variável categórica dicotômica (Kahn et al., 2001).

1 - Mais de um parceiro

2 - Um parceiro

c) Número de parceiros nos últimos 3 meses

A variável foi avaliada como variável categórica dicotômica (Kahn e Hillard, 2004).

1- Mais de um parceiro

2- Um parceiro

d) Intervalo entre menarca e sexarca

A variável foi avaliada como variável categórica dicotômica (Shew et al., 1994; Kahn et al., 2002b).

1 - Até 1 ano.

2 - Mais de um ano.

e) Uso de métodos contraceptivos orais

Uso atual de ACO referido pelo sujeito de pesquisa.

Foi avaliada como variável dicotômica (Burk et al., 1996b).

1 - Sim

2 - Não

f) História prévia de outras DST

Foi avaliada como variável dicotômica (Niccolai et al., 2004).

1 - Sim

2 - Não

g) Fumo

Utilização de cigarros na época da primeira consulta, independentemente de quantos cigarros/dia ou há quanto tempo fumava. Foi avaliada como variável dicotômica (Moscicki et al., 1990; Burk et al., 1996b; Kahn et al., 2002b).

1- Sim

2- Não

h) Uso de álcool antes da última relação sexual na vida

Foi avaliada como variável categórica dicotômica (Burkett et al., 1992).

1 - Bebo

2 - Não bebo ou bebo muito raramente

i) Coito interrompido na última relação

Foi avaliada como variável categórica dicotômica (Yanikkerem et al., 2006).

1 - Sim, pratica o coito interrompido

2 - Não, ou faz uso de outros métodos

j) Uso de camisinha na vida

Foi avaliada como variável categórica dicotômica (Kjaer et al., 2000; Kahn et al., 2002a; Winer et al., 2006).

1 - Com alguma frequência e menos

2 - Com muita frequência

k) Uso regular de absorvente interno

Foi avaliada como variável dicotômica (Harper et al., 2003; Richardson et al., 2005).

1 - Sim

2 - Não

3.7.3.4 Variáveis referentes à história reprodutiva e ginecológica

a) Paridade

Número total de partos até a data da consulta. Foi avaliada como variável categórica dicotômica (Niccolai et al., 2004).

1 - Um ou mais filhos

2 - Nenhum filho

b) Abortos

História de abortos referidos até a data do dia da consulta, independentemente, se espontâneos ou não. Foi avaliada como variável dicotômica (Stoian et al., 1995; Jeng et al., 2005).

1 - Sim

2 - Não

c) Presença de sangramento transvaginal após a relação no último ano

Foi avaliada como variável dicotômica (Flay et al., 1995).

1 - Sim

2 - Não

d) Já ter tido uma consulta com o ginecologista

Foi avaliada como variável dicotômica (Sankaranarayanan et al., 2001).

1 - Sim

2 - Não

e) Já ter tido diagnóstico prévio de alguma DST

Foi avaliada como variável categórica dicotômica (Niccolai et al., 2004).

1 - Sim

2 - Não ou nunca fui ao ginecologista

f) Já ter realizado exame preventivo do câncer

Foi avaliada como variável categórica dicotômica (Hoffman et al., 2003).

1 - Não ou nunca fui ao ginecologista

2 – Sim

g) Tempo de realização do último preventivo

Foi avaliada como variável categórica dicotômica (Hoffman et al., 2003).

1 - Realizado há mais de um ano ou nunca realizou

2 - Realizado há um ano ou menos

h) Presença de microorganismos detectados na Citologia Oncótica

Foi avaliada como variável categórica (Samoff et al., 2005).

1 - Tricomonas

2 - Gardnerella

3 - Cândida

4 - Clamydia

5 – Normal

i) Idade da menarca

Caracterizada como a idade em que ocorreu o primeiro ciclo menstrual. Foi avaliada como variável categórica dicotômica (Rosenfeld et al., 1989).

1 - Quando ocorreu até os 9 anos

2 - Quando ocorreu a partir dos 10 anos

Os sujeitos da pesquisa sem informações referentes a determinadas variáveis, foram descartados da análise em questão. As variáveis de risco retidas para avaliação final, apresentaram todas, um percentual de não resposta menor do que 10%, à exceção de:

a) Uso de camisinha antes da última relação sexual: 10,5%

b) Uso de camisinha na vida: 13,2%

c) Frequência do uso do álcool antes da relação sexual na vida: 11%

d) Presença de sangramento transvaginal no último ano: 10,5%

3.8 PROCESSAMENTO DE DADOS

3.8.1 Instrumento de Coleta (Questionário)

Utilizou-se um questionário elaborado para a presente pesquisa, visando estimar os possíveis fatores de risco para doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), tendo como foco o HPV, e testar sua confiabilidade, em adolescentes e mulheres jovens estudantes da rede pública de Niterói.

Na primeira fase foi realizada uma revisão bibliográfica para a organização e racionalização de um questionário abrangente, visando sua utilização no projeto. Essa pesquisa bibliográfica utilizou como fonte de pesquisa as seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* e *World Health Organization (WHO)*.

A construção do questionário foi dividida em 3 etapas:

Etapa I = levantamento e seleção de instrumentos já publicados ou utilizados em pesquisas sobre comportamentos sexuais, tabagismo, saúde da mulher. Essa busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, CDC e WHO.

Etapa II = racionalização do contexto científico e social de cada pergunta através da leitura de artigos e resumos sobre comportamento sexual e fatores de risco para Doenças Sexualmente Transmissíveis, principalmente HPV. Além de aprovação por especialistas da área. Algumas perguntas inseridas no questionário foram elaboradas com o auxílio de outros ginecologistas, adequando o instrumento à realidade da rotina médica.

Etapa III = avaliação da confiabilidade pelo mecanismo de teste e re-teste do questionário, em um grupo de mulheres matriculadas no curso noturno da rede pública de Niterói. Para isso, aplicou-se o questionário, com intervalo de 15 dias entre as duas aplicações

para avaliação do entendimento das perguntas pelas voluntárias, evidenciando possíveis interpretações errôneas ou, em certos casos, alterações rápidas do estilo de vida.

O teste foi aplicado em uma amostra composta inicialmente por 62 mulheres entre 16 e 32 anos, selecionadas aleatoriamente nas salas de aula do Colégio Estadual Cizínio Soares Pinto, localizado na Avenida Presidente Roosevelt, nº 2, no bairro de São Francisco em Niterói. No momento do re-teste preencheram o questionário 42 estudantes, sendo de 32% o índice de ausentes. O preenchimento do questionário ocorreu após a assinatura do Termo de Consentimento.

Na determinação das medidas de confiabilidade do questionário, recorreu-se ao programa SPSS for Windows, versão 10.0, observando-se as questões que possuíram maior índice de concordância através das estatísticas *Kappa*, *Spearman*, *Kendall's* e *Pearson*, de acordo com a forma de resposta (poder do teste = 0,8 e *p*valor = 0,05).

As respondentes foram 62 mulheres entre 16 e 32 anos ($22,6 \pm 4,49$) matriculadas na rede pública de ensino de Niterói, selecionadas aleatoriamente. Observou-se concordância estatística muito boa em 74,4% (0,81-1,00), boa em 22,6% (0,61-0,80) e moderada em 3% (0,41-0,60) das variáveis analisadas. O *p*valor não atingiu significância estatística quando o coeficiente de concordância foi menor do que 0,95, devido ao tamanho da amostra. As dimensões com melhor concordância englobavam questões sobre dados demográficos, tabagismo e vida sexual. As variáveis sobre o comportamento sexual do parceiro obtiveram menor concordância. Após a análise e modificação das perguntas, segundo o resultado da 1ª avaliação, teve início no mês de abril de 2005 a segunda fase do estudo, com o intuito de aperfeiçoar este instrumento de pesquisa. O questionário elaborado representa uma boa opção para o levantamento de informações sobre a saúde feminina, estabelecendo o padrão epidemiológico da população em risco de infecção por DST's, tendo sido aplicado nos sujeitos de pesquisa no presente trabalho.

3.8.2 Análise dos dados

Todos os prontuários com os dados obtidos durante a consulta médica foram ordenados numericamente para arquivamento. Foram codificadas as questões abertas assim como os resultados obtidos nos exames realizados para se criar um banco de dados. Todas as informações foram digitadas em Excel e exportadas para o Epiinfo (Database and Statistics Software for Public Health Professionals) para posterior análise e interpretação dos dados, os quais foram inseridos duas vezes (digitação dupla), para se fazer a verificação de sua consistência e corrigir possíveis erros com o auxílio da ficha original, até se conseguir dados consistentes. Após a digitação foram realizadas tabelas descritivas para verificação da consistência dos dados de cada variável do estudo.

3.8.3 Análise estatística

A taxa de detecção de DNA-HPV detectado pela PCR e as prevalências de alterações citológicas e colposcópicas foram descritas conforme seus valores percentuais.

A associação do DNA-HPV com as variáveis sociodemográficas, comportamentais e reprodutivas foi mensurada por *odds ratios* (OR), com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Um modelo de regressão logística serviu para ajustar o OR relativo a cada variável pelo efeito das demais variáveis. Este modelo permitiu selecionar as variáveis com maior associação com o DNA-HPV (Flanders & Kleinbaum, 1995).

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de pesquisa 130/04 referente a este estudo (Anexo nº 11), foi aprovado por seus próprios fundamentos, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências

Médicas/UFF e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). A aprovação final, com um parecer favorável à realização deste estudo, foi dada em 18/08/2004. O estudo foi conduzido seguindo todas as recomendações instituídas para a boa prática clínica (Declaração de Helsinque, 1964) e em todas as fases do projeto foram cumpridas estas normas, estando este estudo portanto, de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96 (Brasil, 1996).

Mereceram consideração na área ética, os seguintes aspectos:

a) Levando-se em conta que a citologia oncológica se constitui em teste de rastreamento mundialmente aceito como o ideal para a prevenção do câncer de colo uterino, a todos os sujeitos da pesquisa que aceitaram participar também foi oferecido o diagnóstico do exame microscópico de Papanicolaou, satisfazendo a expectativa da população examinada, assim como da comunidade científica envolvida no projeto, a qual valida o teste citológico como medida preventiva.

b) Sabendo que a concentração da solução de ácido acético a 5% utilizada durante o exame de colposcopia pode eventualmente causar sensação de ardor e incômodo para a paciente durante sua aplicação tópica, tal fato foi explicado a cada uma delas, antes que fosse dado o consentimento para a realização do exame.

c) Todas as mulheres admitidas receberam orientação sobre o exame, seus resultados e sistemática de possível tratamento, por parte da pesquisadora principal, e a todas foi permitida a desistência da continuidade da propedêutica e terapêutica instituída a cada etapa do procedimento.

d) A assinatura do Termo de Consentimento (Anexo nº 3) foi solicitada, somente após oferecidos todos os esclarecimentos que o estudo exigia, e dadas respostas às dúvidas manifestadas pelas estudantes ou pelos seus responsáveis. Aquelas menores de 18 anos, cujos responsáveis legais não sabiam ler ou assinar, os mesmos firmaram o documento com a sua

impressão digital, validando assim a autorização para que a menor pudesse se habilitar à todas as fases do estudo em questão.

e) A coleta do material para avaliar a presença de DNA-HPV detectados pela PCR, a realização da citologia oncológica para o diagnóstico das alterações citológicas pré-neoplásicas, assim como a colposcopia realizada com o intuito de detectar as alterações morfológicas, através da visualização magnificada da cérvix, são considerados atualmente métodos inócuos e sem risco em sua execução, e que se complementam, na identificação das lesões intra-epiteliais.

Neste estudo os sujeitos de pesquisa foram submetidos a um exame ginecológico completo no sentido de se atingir o objetivo deste projeto. Esta cooperação que possibilitou a coleta dos dados para a pesquisa, em nenhum momento colocou a adolescente sob risco ou lhe criou inconveniente ou constrangimento, visto que tal exame clínico com coleta das amostras era realizado exclusivamente pela pesquisadora principal em consultório médico privado.

As estudantes agendadas nos sábados ou feriados receberam em espécie um reembolso no valor médio equivalente às suas despesas com transporte para o comparecimento na consulta, devido ao fato de que dentro do sistema público de transporte da cidade onde foi realizada a pesquisa as que estivessem usando a camisa do uniforme escolar teriam livre acesso ao transporte urbano, sendo este livre de tarifação apenas em dias úteis.

3.9.1 Normas para elaboração do trabalho

As normas para elaboração do trabalho final se basearam na publicação editada pela EDUFF/UFF -7ª Edição (Abreu & Teixeira,1994), e as referências bibliográficas, seguiram as normas do *International Committee of Medical Journal Editors*.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO:

4.1.1 Prevalência dos fatores de risco

Ao total 257 alunas da rede municipal de ensino de Niterói foram incluídas no estudo. A idade variou entre 14 e 26 anos (média = 19,6 e desvio padrão = 3,4), 56% tinham entre 14 e 19 anos, e 44% entre 20 e 26 anos. A maioria (70%) se classificou como negra, preta, mulata, parda, morena, e foram agrupadas como não brancas; 70,1% cursavam o ensino médio; 61,9% eram solteiras ou separadas. A sexarca até 15 anos foi observada em 57% da amostra, sendo que o intervalo entre a menarca e a sexarca menor do que 1 ano foi relatado por 19,4%. Declararam ter tido mais de um parceiro na vida, 61,5% e nos últimos 3 meses, 10,1%. O uso de condom na vida com muita frequência foi relatado por 9,4% e 60,6% dos estudantes não apontaram o seu uso como método contraceptivo, na última relação, sendo que 7,23% relataram o uso do coito interrompido nesta ocasião. O uso de álcool antes das relações sexuais, na vida, foi relatado por 22,6 %. O uso de drogas, ou álcool antes da última relação, foi referido por 10,1%. Se disseram tabagistas 15,4% (tabela1).

Tabela 1: Características demográficas e comportamentais. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Variáveis	Nº	%
Faixa etária		
14-19	144	56,0
20-26	113	44,0
Cor		
Não branca	180	70,0
Branca	77	30,0
Escolaridade		
Ensino Fundamental	69	29,9
Ensino Médio	162	70,1
Estado Civil		
Solteira ou separada	150	62,9
Casada ou com companheiro fixo	92	38,1
Sexarca		
Até 15 anos	142	57,0
16 anos e mais	107	43,0
Intervalo entre menarca e sexarca		
Até 1 ano	46	19,4
Mais de 1 ano	191	80,6
Número de parceiros na vida		
Mais de um	150	61,5
Um	94	38,5
Número de parceiros nos últimos 3 meses		
Mais de um	24	10,1
Um	214	89,9
Uso de camisinha antes da última relação sexual		
Não	152	60,6
Sim	99	39,4
Uso de camisinha na vida		
Com alguma frequência e menos	202	90,6
Com muita frequência	21	9,4
Método contraceptivo		
Coito interrompido	18	7,2
Nenhum ou outro método (Barreira/Hormonal)	231	92,8
Frequência do uso de álcool antes da relação sexual na vida		
Bebo	50	22,6
Não bebo ou bebo muito raramente	171	77,4
Tabagismo		
Sim	39	15,4
Não	214	84,6

Nos aspectos pertinentes à história ginecológica e à utilização dos serviços de saúde, observou-se que 3,5% das jovens apresentaram a menarca até os 9 anos, 33,3 % tiveram um ou mais filhos, 12,8% afirmaram ter provocado abortos e 21,3% relataram episódio de sinusiorragia. A ectopia cervical foi identificada em 35,3%. Disseram nunca ter comparecido ao ginecologista 22,6% e nunca ter realizado o exame preventivo 41,4%; em contrapartida, 59,3% declararam ter realizado o preventivo há mais de um ano, ou nunca tê-lo realizado. O diagnóstico prévio de alguma DST foi relatado em 7,8% de nossa amostra, sendo que o agente microbiológico específico mais prevalente, detectado na citologia foi a *Gardnerella*, estando presente em 14,5% de nossa amostra (Tabela 2).

Os resultados citológicos e colposcópicos serão apresentados em tópicos específicos.

Tabela 2: História ginecológica e uso de serviços de saúde. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Variáveis	Nº	%
Menarca		
Até 9 anos	9	3,50
10 anos e mais	248	96,50
Paridade		
Um ou mais filhos	81	33,3
Nenhum filho	162	66,7
Aborto provocados		
Sim	32	12,8
Não	218	87,2
Uso regular de absorvente interno		
Sim	21	9
Não	213	91
Presença de sangramento transvaginal após relação sexual no último ano		
Sim	49	21,3
Não	181	78,7
Já ter tido consulta com um ginecologista		
Não	56	22,6
Sim	192	77,4
Já ter tido diagnóstico de DST		
Sim	15	7,8
Não ou nunca fui ao ginecologista	178	92,2
Já foi realizado exame preventivo		
Não	103	41,4
Sim	146	58,6
Tempo de realização do último preventivo		
Realizado há mais de um ano ou nunca realizou	140	59,3
Realizado há um ano ou menos	96	40,7
Ectopia		
Presença	83	35,3
Ausência	152	64,7
Microbiologia		
Normal	38	14,8
Flora bacteriana inespecífica	140	54,5
Tricomonas	17	6,6
Gardnerella	37	14,4
Candida	25	9,7
Resultados da colposcopia*		
Normal e/ou metaplasia escamosa	49	19
Inflamatória	101	39,4
Colposcopia sugestiva de Lesão de Baixo Grau	72	28
Colposcopia sugestiva de Lesão de Alto Grau	2	0,7
Insatisfatória	33	12,9
Resultados da citologia		
Normal e/ou metaplasia escamosa	59	22,9
Inflamatório	179	69,7
Ascus** favorecendo lesão pelo HPV	3	1,3
LSIL (Efeito citopático compatível com HPV e NIC I)	16	6,1

* Em um caso o exame colposcópico não foi realizado.

** Os resultados citológicos de Ascus tendendo a processo reacional (13 casos) foram englobados na categoria inflamatório.

As Tabelas 3 e 4 apresentam respectivamente, as prevalências das características demográficas e comportamentais (Tabela 3), e as prevalências da história ginecológica, e do uso dos serviços de saúde (Tabela 4), para as duas faixas etárias, estratificadas por idade. Das 25 variáveis estudadas (que segundo a revisão bibliográfica, estão associadas com a infecção por HPV, ou podem ser consideradas marcadores de comportamento de risco), 11 apresentaram diferenças estatisticamente significativas nas prevalências segundo a faixa etária. Considerando que as variáveis estudadas, estejam associadas a um maior risco de infecção, observou-se entre as mais jovens, uma maior prevalência (indicando uma situação de maior risco comparativamente às mais velhas) de: ser solteira ou separada; ter tido a sexarca até 15 anos; nunca ter tido consulta com ginecologista, e não ter feito exame preventivo de câncer de colo uterino ou tê-lo realizado há mais de um ano, assim como ter apresentado ectopia, e por outro lado, observamos uma menor prevalência (indicando uma situação de menor risco comparativamente às mais velhas) de: mais de um parceiro na vida e nos últimos 3 meses; uso de camisinha na vida com menos frequência; ter tido um ou mais filhos e ter provocado um aborto. A presença de outras DSTs, foi a mesma nas duas faixas etárias, no entanto observamos uma maior prevalência de alterações citológicas e colposcópicas sugestivas de SIL BG / HPV, nas mais jovens.

Tabela 3: Características demográficas e comportamentais, segundo a faixa etária. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Variáveis	14 a 19 anos		20 a 26 anos		pvalor
	Nº	%	Nº	%	
Cor					0,493
Não branca	98	68,1	82	72,6	
Branca	46	31,9	31	27,4	
Escolaridade					0,395
Ensino Fundamental	45	31,9	24	26,7	
Ensino Médio	96	68,1	66	73,3	
Estado Civil					0,045
Solteira ou separada	91	67,9	59	54,6	
Casada ou com companheiro fixo	43	32,1	49	45,4	
Sexarca					<0,001
Até 15 anos	95	68,8	47	42,3	
16 anos e mais	43	31,2	64	57,7	
Intervalo entre menarca e sexarca					0,623
Até 1 ano	24	18,2	22	21	
Mais de 1 ano	108	81,8	83	79	
Número de parceiros na vida					0,034
Mais de um	78	55,7	72	69,2	
Um	62	44,3	32	30,8	
Número de parceiros nos últimos 3 meses					0,049
Mais de um	9	6,6	15	14,9	
Um	128	93,4	86	85,1	
Uso de camisinha antes da última relação sexual					0,243
Não	80	57,1	72	64,9	
Sim	60	42,9	39	35,1	
Uso de camisinha na vida					0,016
Com alguma frequência e menos	113	86,3	89	96,7	
Com muita frequência	18	13,7	3	3,3	
Método contraceptivo					0,639
Coito interrompido	11	7,9	7	6,4	
Nenhum ou outro método (Barreira/Hormonal)	128	92,1	103	93,6	
Frequência uso de álcool antes da relação sexual na vida					0,348
Bebo	27	20,5	23	74,2	
Não bebo ou bebo muito raramente	105	79,5	66	25,8	
Tabagismo					0,839
Sim	21	15	18	15,9	
Não	119	85	95	84,1	

Tabela 4: História ginecológica e uso de serviços de saúde, segundo a faixa etária. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Variáveis	14 a 19 anos		20 a 26 anos		pvalor
	Nº	%	Nº	%	
Menarca					0,319
Até 9 anos	7	4,9	2	1,8	
10 anos e mais	137	95,1	111	98,2	
Paridade					<0,001
Um ou mais filhos	21	14,6	62	54,4	
Nenhum filho	123	85,4	51	45,1	
Aborto provocados					0,008
Sim	11	7,9	21	19,1	
Não	129	92,1	89	80,9	
Uso regular de absorvente interno					0,320
Sim	14	10,6	7	6,9	
Não	118	89,4	95	93,1	
Presença de sangramento transvaginal após relação sexual no último ano					0,496
Sim	30	22,7	19	19	
Não	101	77,3	81	81	
Já ter tido consulta com um ginecologista					<0,001
Não	42	30,2	14	12,8	
Sim	97	69,8	95	87,2	
Já ter tido diagnóstico de DST					0,883
Sim	12	8,3	10	8,8	
Não ou nunca fui ao ginecologista	132	91,7	103	91,2	
Já foi realizado exame preventivo de câncer de colo uterino					<0,001
Não	76	55,1	27	24,3	
Sim	62	44,9	84	75,7	
Tempo de realização do último preventivo					0,034
Realizado há mais de um ano ou nunca realizou	88	65,2	52	51,5	
Realizado há um ano ou menos	47	34,8	49	48,5	
Ectopia					0,063
Presença	52	40,6	31	29	
Ausência	76	59,4	76	71	
Microbiologia					0,127
Tricomonas	13	9	4	3,5	
Normal, inespecífica, Gardinerela, Candida	131	91	109	96,5	
Resultados da colposcopia					0,033
Colposcopia sugestiva de alterações de baixo ou alto grau	48	39,3	26	25,5	
Normal e/ou metaplasia escamosa, Inflamatória	74	60,7	76	74,5	
Resultados da citologia					0,339
LSIL*	13	9	6	5,3	
Normal, Inflamação, metaplasia escamosa	131	91	107	94,7	

* Esta classificação citológica engloba os seguintes resultados: efeito citopático compatível com HPV, NIC I, e ASCUS (possivelmente não neoplásico-favorecendo HPV).

4.1.2 Prevalência da infecção genital pelo HPV

A prevalência de positividade para o DNA do HPV detectado por meio da Reação de Polimerase em Cadeia (PCR) na amostra total foi de 31,9% (82/257), sendo 35,4% (51/144) no grupo entre 14 e 19 anos e 27,4% (31/113) no grupo entre 20 e 26 anos (Tabela 5).

Tabela 5: Prevalência de HPV na amostra geral e na estratificada por faixa etária. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Faixa Etária	HPV+		HPV-	
	Nº	%	Nº	%
Amostra geral	82	31,9	175	68,1
14 a 19	51	35,4	93	64,6
20 a 26	31	27,4	82	72,57

4.1.3 Fatores de risco associados à detecção do HPV

A análise não ajustada da amostra geral mostrou uma associação estatisticamente significativa (com nível de significância de 0,05%) entre o resultado da PCR e as seguintes variáveis de nosso estudo: prática de coito interrompido na última relação sexual (OR=3,00 IC 95% 1,13-7,92), frequência do uso de álcool antes das relações sexuais na vida (OR=2,17 IC 95% 1,14-4,14), presença de tricomonas no esfregaço citológico (OR=11,80 IC 95% 3,29-42,38), e presença de ectopia cervical (OR= 6,38 IC 95% 3,50-11,63). Estes resultados estão demonstrados nas Tabelas 6 e 7.

A Tabela 6 nos mostra as Razões de chance de prevalência de infecção por HPV segundo características demográficas e comportamentais em jovens estudantes de Niterói em 2005. Nela podemos observar, uma associação positiva no entanto sem significância estatística, nas seguintes variáveis: faixa etária, escolaridade, número de parceiros na vida e nos últimos três meses, ou seja, as estudantes mais jovens, com menos anos de estudo e que tiveram mais de um parceiro na vida e nos últimos três meses apresentaram maior prevalência de HPV do que as demais. Estar casada ou com companheiro fixo, ter tido apenas 1 parceiro nos últimos três meses, e ter usado camisinha com muita frequência relacionaram-se com proteção à infecção, no entanto esta associação negativa não apresentou significância estatística.

Tabela 6: Razões de chance de prevalência de infecção por HPV, segundo características demográficas e comportamentais. Jovens estudantes de Niterói, 2005

Variáveis	HPV+	%	HPV-	%	OR (IC 95%)	p-valor
Faixa Etária					1,45 (0,85-2,48)	0,173
14-19	51	35,4	93	64,6		
20-26	31	27,4	82	72,6		
Cor					1,04 (0,59-1,84)	0,900
Não branca	57	31,7	123	68,3		
Branca	25	32,5	52	67,5		
Escolaridade					1,31 (0,72-2,37)	0,372
Ensino Fundamental	25	36,2	44	63,8		
Ensino Médio	49	30,2	113	69,8		
Estado Civil					1,42 (0,80-2,51)	0,224
Solteira ou separada	52	34,7	98	65,3		
Casada ou com companheiro fixo	25	27,2	67	70,2		
Sexarca					0,86 (0,50-1,47)	0,572
Até 15 anos	43	30,3	99	69,7		
16 anos e mais	36	33,6	71	66,4		
Intervalo entre menarca e sexarca					0,80 (0,39-1,63)	0,538
Até 1 ano	13	28,3	33	71,7		
Mais de 1 ano	63	33	128	67		
Número de parceiros na vida					1,20 (0,69-2,11)	0,517
Mais de um	49	32,7	101	67,3		
Um	27	28,7	67	71,3		
Número de parceiros nos últimos 3 meses					1,64 (0,69-3,88)	0,259
Mais de um	10	41,7	14	58,3		
Um	65	30,4	149	69,6		
Uso de camisinha antes da última relação sexual					1,04 (0,61-1,80)	0,878
Não	49	32,2	103	67,8		
Sim	31	31,3	68	68,7		
Uso de camisinha na vida					2,20 (0,71-6,81)	0,160
Com alguma frequência e menos	69	34,2	133	65,8		
Com muita frequência	4	19	17	81,0		
Método contraceptivo					3,00 (1,13-7,92)	0,032
Coito interrompido	10	55,6	8	44,4		
Nenhum ou outro método (Barreira/Hormonal)	68	29,4	163	70,6		
Frequência uso de álcool antes da relação sexual na vida					2,17 (1,14-4,14)	0,017
Bebo	24	48	26	52,0		
Não bebo ou bebo muito raramente	51	29,8	120	70,2		
Tabagismo					1,15 (0,55-2,37)	0,713
Sim	13	33,3	26	66,7		
Não	65	30,4	149	69,6		

A Tabela 7 nos mostra as razões de chance de prevalência de infecção por HPV segundo a história ginecológica e o uso de serviços de saúde em jovens estudantes de Niterói em 2005. Observamos uma associação positiva, no entanto sem significância estatística nas seguintes variáveis: uso regular de absorvente interno, presença de sangramento transvaginal após a relação sexual no último ano, consulta com ginecologista e realização de exame preventivo do câncer, ou seja, quem usou mais absorvente, e apresentou algum tipo de sangramento pós-coital, apresentou uma maior prevalência de infecção pelo HPV. Em relação a procura assistencial, quem nunca foi ao ginecologista e nunca colheu o exame de Papanicolaou, apresentou uma maior prevalência de infecção pelo HPV. A presença de um diagnóstico prévio de DST, também se mostrou associada positivamente a uma maior prevalência de detecção do DNA-HPV, no entanto sem significância estatística.

Tabela 7: Razões de chance de prevalência de infecção por HPV, segundo história ginecológica e uso de serviços de saúde. Jovens estudantes de Niterói, 2005

Variáveis	HPV+	%	HPV-	%	OR (IC 95%)	p-valor
Menarca					1,74 (0,46-6,67)	0,647
Até 9 anos	4	44,4	5	55,6		
10 anos e mais	78	31,5	170	68,5		
Paridade					0,56 (0,15-2,07)	0,378
Um ou mais filhos	3	21,4	11	78,6		
Nulípara	75	32,8	154	67,2		
Aborto provocados					0,69 (0,30-1,61)	0,425
Sim	8	25	24	75		
Não	71	32,6	147	67,4		
Uso regular de absorvente interno					1,28 (0,51-3,24)	0,596
Sim	8	38,1	13	61,9		
Não	69	32,4	144	67,6		
Presença de sangramento transvaginal após relação sexual no último ano					1,20 (0,62-2,32)	0,586
Sim	18	36,7	31	63,3		
Não	59	32,6	122	67,4		
Já ter tido consulta com um ginecologista					1,32 (0,71-2,46)	0,380
Não	21	37,5	35	62,5		
Sim	60	31,3	132	68,8		
Já ter tido diagnóstico de DST					1,66 (0,56-4,90)	0,567
Sim	6	40	9	60		
Não ou nunca fui ao ginecologista	72	30,9	161	69,1		
Já ter feito exame preventivo de câncer de colo uterino					1,29 (0,75-2,21)	0,358
Não	36	35	67	65		
Sim	43	29,5	103	70,5		
Tempo de realização do último preventivo					1,21 (0,69-2,11)	0,512
Realizado há mais de um ano ou nunca realizou	48	34,3	92	65,7		
Realizado há um ano ou menos	29	30,2	67	69,8		
Microbiologia					11,80 (3,29-42,38)	<0,001
Tricomonas	14	82,4	3	17,6		
Normal, inespecífica, Gardinerela, Candida	68	28,3	172	71,7		
Ectopia					6,38 (3,50-11,63)	<0,001
Presença	49	59	34	41		
Ausência	28	18,4	124	81,6		
Resultados da colposcopia					2,12 (1,18-3,83)	<0,001
Colposcopia sugestiva de alterações de Baixo ou Alto grau	31	41,9	43	58,1		
Normal e/ou metaplasia escamosa, Inflamatória	38	25,3	112	74,7		
Resultados da citologia					7,00 (2,43-20,19)	<0,001
LSIL*	14	73,7	5	26,3		
Normal, Inflamação, metaplasia escamosa	68	28,6	170	71,4		

* Esta classificação citológica engloba os seguintes resultados: efeito citopático compatível com HPV, NIC I, e ASCUS (possivelmente não neoplásico-favorecendo HPV).

As tabelas que se seguem, apresentam as razões de chances brutas de positividade para HPV segundo fatores de risco, estratificadas pelas duas faixas etárias estudadas. No grupo das mais jovens (Tabelas 8 e 9), a associação foi positiva e estatisticamente significativa para: frequência de uso de álcool antes da relação sexual (OR= 2,61 IC 95% 1,10-6,18), para a presença de ectopia (OR= 4,73 IC 95% 2,20-10,23) e para a presença de tricomoníase, diagnosticada citologicamente (OR= 12,5 IC 95% 2,65-59,06).

Tabela 8 : Prevalência de HPV e fatores de risco associados a variáveis demográficas e comportamentais, estratificadas por idade no grupo de 14 a 19 anos. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Variáveis	HPV+ No(%)	HPV- No (%)	OR (IC 95%)	pvalor
Cor			1,87 (0,86-4,04)	0,109
Não branca	39 (39,8)	59 (60,2)		
Branca	12 (26,1)	34 (73,9)		
Escolaridade			1,10 (0,53-2,30)	0,786
Ensino Fundamental	17 (37,8)	28 (62,2)		
Ensino Médio	34 (35,4)	62 (64,6)		
Estado Civil			1,24 (0,57-2,65)	0,588
Solteira ou separada	34 (37,4)	57 (62,6)		
Casada ou com companheiro fixo	14 (32,6)	29 (67,4)		
Sexarca			0,55 (0,26-1,16)	0,119
Até 15 anos	29 (30,5)	66 (69,5)		
16 anos e mais	19 (44,2)	24 (55,8)		
Intervalo entre menarca e sexarca			0,56 (0,21-1,54)	0,346
Até 1 ano	6 (25)	18 (75,0)		
Mais de 1 ano	40 (37)	68 (63,0)		
Número de parceiros na vida			1,17 (0,58-2,38)	0,652
Mais de um	28 (35,9)	50 (64,1)		
Até um	20 (32,3)	42 (67,7)		
Número de parceiros nos últimos 3 meses			2,47 (0,63-9,67)	0,277
Mais de um	5 (55,6)	4 (44,4)		
Um	43 (33,6)	85 (66,4)		
Uso de camisinha antes da última relação sexual			1,13 (0,56-2,30)	0,72
Não	29 (36,2)	51 (63,8)		
Sim	20 (33,3)	40 (66,7)		
Uso de camisinha na vida			1,22 (0,92-1,62)	0,243
Com alguma frequência e menos	41 (36,3)	72 (63,7)		
Com muita frequência	4 (22,2)	14 (77,8)		
Método contraceptivo			2,46 (0,71-8,5)	0,188
Coito interrompido	6 (54,5)	5 (45,5)		
Outros métodos (Barreira/Hormonal)	42 (32,8)	86 (67,2)		
Frequência uso de álcool antes da relação sexual na vida			2,61 (1,10-6,18)	0,026
Bebo	15 (55,6)	12 (44,4)		
Não bebo ou bebo muito raramente	34 (32,4)	71 (67,6)		
Tabagismo			1,26 (0,48-3,30)	0,634
Sim	8 (38,1)	13 (61,9)		
Não	39 (32,8)	80 (67,2)		

Tabela 9: Prevalência de HPV e fatores de risco associados a história ginecológica e ao uso de serviços de saúde estratificados por idade no grupo de 20 à 26 anos. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Variáveis	HPV + Nº%	HPV- Nº%	OR (IC 95%)	p valor
Menarca			1,25 (0,38-4,13)	0,698
Até 9 anos	2 (28,6)	5 (71,4)		
10 anos e mais	49 (35,8)	88 (64,2)		
Paridade			0,69 (0,25-1,91)	0,478
1 ou mais filhos	6 (28,6)	15 (71,4)		
Nulípara	45 (36,6)	78 (63,4)		
Aborto provocados			1,06 (0,30-3,84)	0,424
Sim	4 (36,4)	7 (63,6)		
Não	45 (34,9)	84 (65,1)		
Uso regular de absorvente interno			1,00 (0,32-3,20)	1,000
Regularmente	5 (35,7)	9 (64,3)		
As vezes ou menos	42 (35,6)	76 (64,4)		
Presença de sangramento transvaginal após relação sexual no último ano			0,96 (0,41-2,23)	0,924
Sim	11 (36,7)	19 (63,3)		
Não	38 (37,6)	63 (62,4)		
Já ter tido consulta com um ginecologista			1,75 (0,84-3,70)	0,134
Não	19 (45,2)	23 (54,8)		
Sim	31 (32,0)	66 (68,0)		
Já ter tido diagnóstico de DST			1,87 (0,46-7,50)	0,455
Sim	4 (4,44)	5 (55,6)		
Não ou nunca fui ao ginecologista	27 (30,0)	63 (70,0)		
Já foi realizado exame preventivo			1,82 (0,89-3,75)	0,101
Não	31 (40,8)	45 (59,2)		
Sim	17 (27,4)	45 (72,6)		
Tempo de realização do último preventivo			2,01 (0,92-4,41)	0,075
Realizado há mais de um ano ou nunca realizou	36 (75,0)	52 (59,8)		
Realizado há um ano ou menos	12 (25,0)	35 (40,2)		
Ectopia			4,73 (2,20-10,23)	<0,001
Presença	30 (57,7)	22 (42,3)		
Ausência	17 (22,4)	59 (77,6)		
Microbiologia			12,5 (2,65-59,06)	<0,001
Tricomonas	11 (84,6)	2 (15,4)		
Normal, inespecífica, Gardnerella, Candida	40 (30,5)	91 (69,5)		
Resultados da colposcopia			1,80 (0,83-3,87)	0,129
Colposcopia sugestiva de alterações de baixo ou alto grau	20 (41,7)	28 (58,3)		
Normal e/ou metaplasia escamosa, Inflamatória	21 (28,4)	53 (71,6)		
Resultados da citologia			7,32 (1,91-28,00)	0,002
LSIL*	10 (76,9)	3 (23,1)		
Normal, Inflamatória, metaplasia escamosa	41 (31,3)	90 (68,7)		

* Esta classificação citológica engloba os seguintes resultados: efeito citopático compatível com HPV, NIC I, e ASCUS (possivelmente não neoplásico-favorecendo HPV).

Em contrapartida ao analisarmos o grupo que compreendia a faixa etária das jovens entre 20 e 26 anos (Tabelas 10 e 11), a associação foi positiva para: cor, com as não brancas apresentando menor chance (OR= 0,38 IC 95% 0,16-0,94) e presença de ectopia cervical (OR=9,3 IC 95% 3,57-24,55).

Tabela 10: Prevalência de HPV e fatores de risco associados a variáveis demográficas e comportamentais, estratificadas por idade, no grupo de 20 a 26 anos. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Variáveis	HPV+ No(%)	HPV- No (%)	OR (IC 95%)	pvalor
Cor			0,38 (0,16-0,94)	0,034
Não branca	18 (22,0)	64 (78,0)		
Branca	13 (41,9)	18 (58,1)		
Escolaridade			1,7 (0,61-4,74)	0,412
Ensino Fundamental	8 (33,3)	16 (66,7)		
Ensino Médio	15 (22,7)	51 (77,3)		
Estado Civil			1,5 (0,63-3,62)	0,347
Solteira ou separada	18 (30,5)	41 (69,5)		
Casada ou com companheiro fixo	11 (22,4)	38 (77,6)		
Sexarca			1,2 (0,50-2,70)	0,708
Até 15 anos	14 (29,8)	33 (70,2)		
16 anos e mais	17 (26,6)	47 (73,4)		
Intervalo entre menarca e sexarca			1,2 (0,44-3,36)	0,792
Até 1 ano	7 (31,8)	15 (68,2)		
Mais de 1 ano	23 (27,7)	60 (72,3)		
Número de parceiros na vida			1,47 (0,55-3,92)	0,439
Mais de um	21 (29,2)	51 (70,8)		
Um	7 (21,9)	25 (78,1)		
Número de parceiros nos últimos 3 meses			1,45 (0,45-4,72)	0,538
Mais de um	5 (33,3)	10 (66,7)		
Um	22 (25,6)	64 (74,4)		
Uso de camisinha antes da última relação sexual			0,97 (0,41-2,33)	0,962
Não	20 (27,8)	52 (72,2)		
Sim	11 (28,2)	28 (71,8)		
Uso de camisinha na vida			1,45 (1,27-1,68)	0,551
Com alguma frequência e menos	28 (31,5)	61 (68,5)		
Com muita frequência	0 (00,0)	3 (100,0)		
Coito interrompido versus nenhum ou outro método na última relação sexual			3,94 (0,83-18,82)	0,086
Coito interrompido	4 (57,1)	3 (42,9)		
Outros métodos	26 (25,2)	77 (74,8)		
Frequência de uso de álcool antes da relação sexual na vida			1,85 (0,68-5,05)	0,225
Bebo	9 (39,1)	14 (60,9)		
Não bebo ou bebo muito raramente	17 (25,8)	49 (74,2)		
Tabagismo			1,02 (0,33-3,14)	0,972
Sim	5 (27,8)	13(72,2)		
Não	26 (27,4)	69(72,6)		

Tabela 11: Prevalência de HPV e fatores de risco associados a história ginecológica e ao uso de serviços de saúde estratificados por idade no grupo de 20 a 26 anos. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Variáveis	HPV+ No(%)	HPV- No (%)	OR (IC 95%)	pvalor
Menarca				0,073
Até 9 anos	2 (100,0)	0 (00,0)		
10 anos e mais	29 (26,1)	82 (73,9)		
Paridade			0,58 (0,25-1,32)	0,202
1 ou mais filhos	14 (22,6)	48 (77,4)		
Nulípara	17 (33,3)	34 (66,7)		
Aborto provocados			0,57 (0,17-1,86)	1,000
Sim	4 (19,0)	17 (81,0)		
Não	26 (29,2)	63 (70,8)		
Uso regular de absorvente interno			1,89 (0,40-9,01)	0,417
Regularmente	3 (42,9)	4 (57,1)		
As vezes ou menos	27 (28,4)	68 (71,6)		
Presença de sangramento transvaginal após relação sexual no último ano			1,63 (0,57-4,72)	0,400
Sim	7 (36,8)	12 (63,2)		
Não	21 (26,3)	59 (73,8)		
Já ter tido consulta com um ginecologista			0,37 (0,08-1,80)	0,342
Não	2 (14,3)	12 (85,7)		
Sim	29 (30,5)	66 (69,5)		
Já ter tido diagnóstico de DST			1,33 (0,23-7,76)	0,667
Sim	2 (33,3)	4 (66,7)		
Não ou nunca fui ao ginecologista	24 (27,3)	64 (72,7)		
Já foi realizado exame preventivo de câncer de colo uterino			0,50 (0,17-1,49)	0,324
Não	5 (18,5)	22 (81,5)		
Sim	26 (31,0)	58 (69,0)		
Tempo de realização do último preventivo			0,56 (0,23-1,35)	0,197
Realizado há mais de um ano ou nunca realizou	12 (41,4)	40 (55,6)		
Realizado há um ano ou menos	17 (58,6)	32 (44,4)		
Ectopia			9,3 (3,57-24,55)	<0,001
Presença	19 (61,3)	12 (38,7)		
Ausência	11 (14,5)	65 (85,5)		
Microbiologia			8,68 (0,75-226,05)	
Tricomonas	3 (75,0)	1 (25,0)		
Normal, inespecífica, Gardinerela, Candida	28 (25,7)	81 (74,3)		
Resultados da colposcopia			2,54 (0,99-6,56)	0,049
Colposcopia sugestiva de alterações de baixo ou alto grau	11 (42,3)	15 (57,7)		
Normal e/ou metaplasia escamosa, Inflamação	17 (22,4)	59 (77,6)		
Resultados da citologia			5,93 (1,03-34,19)	0,047
LSIL*	4 (66,7)	2 (33,3)		
Normal, Inflamação, metaplasia escamosa	27 (25,2)	80 (74,8)		

* Esta classificação citológica engloba os seguintes resultados: efeito citopático compatível com HPV, NIC I, e ASCUS tendendo a processo neoplásico.

4.2 RESULTADOS DA CITOLOGIA

Constatamos em relação ao resultado da citologia que todos as amostras estavam satisfatórias para a avaliação oncótica, sendo observada a presença de elementos representativos da junção escamo colunar (JEC) em todos os esfregaços. Os esfregaços citológicos se apresentaram sem atipias citológicas em 90,7% (238/257) da amostra. Os resultados de ASCUS (Atipias de Células Escamosas de Origem Indeterminada), tendendo a atipia reacional foram englobados nesta categoria (sem atipias), já os resultados de ASCUS tendendo a processo neoplásico (favorecendo HPV), foram incorporados ao grupo com anormalidades citológicas, para fins de análise estatística. Alterações citológicas foram detectadas em 7,4% dos casos (19/257), dentre elas 5 apresentaram efeito citopático compatível com o HPV, 11 foram compatíveis com NIC 1 e 3 compatíveis com ASCUS (favorecendo HPV). Destes 19 casos, 14 apresentaram positividade para o DNA HPV (73,7%). Não observamos em nossa amostra alterações citológicas compatíveis com Lesão de Alto Grau. A associação entre a detecção do DNA HPV e a citologia alterada foi alta e estatisticamente significativa (OR= 7,00 IC 95% 2,43-20,19).

Resultados citológicos dentro de padrões de normalidade entre as mulheres infectadas por HPV foi de 28,6% em nossa amostra geral, sendo 31,3 % no grupo mais jovem, contra 25,2% no grupo entre 20 e 26 anos. O grupo mais jovem apresentou maior percentual de alterações citológicas (13/144-9,03%) do que o grupo das mais velhas (6/113-5,31%).

4.3 RESULTADO DA COLPOSCOPIA

Dentre as 257 pacientes de nossa amostra, 1 paciente teve o seu exame não realizado devido a intenso desconforto álgico durante a manipulação do espéculo, devido ao fato de ter iniciado sua vida sexual recentemente e muito próxima da data da coleta do material. Optamos por suspender o exame para evitar maiores desconfortos. Nas 256 colposcopias realizadas encontramos uma maior frequência de achados sugestivos de processo inflamatório em 39,3%% (101/256), seguido de alterações sugestivas de SIL de Baixo Grau em 28,1% (72/256), e 0,8% (2/256) de alterações colposcópicas sugestivas de SIL de Alto Grau (Tabela 2). Observamos este exame dentro de limites de normalidade em 19,1% (49/256), sendo que 12,8 % (32/256) foram insatisfatórios devido a não visualização da JEC ou em decorrência de intenso processo inflamatório, gerando friabilidade da mucosa com sangramento subsequente ou dor para a realização do exame, o qual era suspenso imediatamente mediante queixas referidas pela paciente. Dentre as causas de insatisfatoriedade do exame observada em nosso estudo, encontramos um caso de malformação cervical, o qual foi encaminhado ao HUAP para adequada investigação diagnóstica. Os dois resultados que apresentaram colposcopia sugestiva de Lesão Intra-Epitelial Escamosa de Alto Grau (LIEAG/ HSIL) foram submetidos à biopsia dirigida, tendo seus diagnósticos de suspeição, confirmados através do exame histopatológico. Nossos resultados mostraram que as pacientes com colposcopia sugestiva de lesões de alto e baixo grau tiveram 2,12 vezes mais chance de apresentar associação positiva com HPV (Tabela 7). A associação entre a detecção do DNA-HPV e a colposcopia alterada foi estatisticamente significativa com p valor < 0,001 (OR= 2,12 IC 95% 1,18-3,83).

4.4 RESULTADOS DA REGRESSÃO LOGÍSTICA

Como variável dependente em nosso estudo temos a presença do DNA-HPV, identificado por reação de polimerase em cadeia (PCR). Foi ajustado um modelo de regressão logística com o objetivo de buscar um conjunto de variáveis independentes com maior poder de identificação da forma de expressão desta infecção. Assim, fez-se uso de modelos de seleção *stepwise*, que, a cada passo, elegiam uma variável independente com maior poder de teste de identificar a variável dependente, verificando-se assim se, com a sua inclusão no modelo, aquelas variáveis escolhidas nos passos anteriores continuavam sendo significantes como identificadoras. Foram retidas, para avaliar as razões de chance ajustadas de exposição, segundo a presença ou ausência de infecção por HPV, as variáveis que apresentaram OR brutos maiores que dois, entre elas: uso de camisinha na vida, coito interrompido, frequência de uso de álcool antes da relação sexual na vida, presença de tricomonas na citologia e presença de ectopia cervical, assim como a idade, por estar associada tanto à infecção, quanto a algumas das exposições de interesse, do ponto de vista epidemiológico, neste estudo. O modelo apresentado na Tabela 12 foi ajustado segundo este método, sendo considerado que uma variável independente permaneceria no modelo, se seu nível de significância fosse menor ou igual a 0,05.

Tabela 12: Razões de chance de prevalência de infecção por HPV ajustadas segundo fatores de risco. Jovens estudantes de Niterói, 2005.

Variáveis	OR ajustado	p-valor
Idade (variável contínua)	1,002	0,996
Frequência de uso de álcool antes da relação sexual na vida	1,728	0,200
Método Contraceptivo (Coito interrompido <i>versus</i> outros métodos)	4,097	0,025
Ectopia	6,202	0,000
Presença de Tricomonas	12,376	0,004
Uso de camisinha na vida	1,690	0,458

A idade não mostrou ser uma variável importante para identificação da expressão da infecção, quando consideradas as demais variáveis (OR ajustado = 1,002). As demais variáveis permaneceram como variáveis associadas positivamente com a infecção, com OR ajustados maiores de 1,5, no entanto, a frequência de uso de camisinha na vida (OR = 1,69 e pvalor = 0,458) e o uso de bebida alcoólica antes das relações sexuais na vida (OR = 1,73 e pvalor = 0,200) perderam a significância estatística. A prática de coito interrompido na última relação (OR = 4,10 e pvalor = 0,025), a presença de tricomonas na citologia (OR = 12,38 e pvalor = 0,004) e a presença de ectopia cervical (OR = 6,20 e pvalor <0,001) se confirmaram como variáveis fortemente associadas à presença de infecção por HPV, independentemente das demais. Os OR ajustados foram semelhantes aos OR brutos.

5 DISCUSSÃO

O primeiro objetivo de nosso estudo foi o de estimar a prevalência de HPV em jovens estudantes de 14 a 26 anos em Niterói, utilizando a Reação de Polimerase em Cadeia (PCR). O método de detecção do DNA HPV tem um papel importante na discrepância de resultados de prevalência (Hosnyet al., 1993), sendo que métodos que usem a PCR são claramente mais sensíveis (Bauer et al., 1991). Além das diferentes prevalências de fatores de risco, e das diferenças metodológicas, as quais podem influenciar diretamente estas discrepâncias, a seleção da população de estudo também pode influenciar a prevalência encontrada, com a inclusão ou não de mulheres com citologia anormal, inclusão ou não de mulheres virgens e a origem da amostra, se populacional ou selecionada em unidades de saúde (Shew et al.2006).

Revimos 39 artigos sobre prevalência de HPV em jovens. Nos estudos incluídos em nossa revisão bibliográfica, a prevalência de infecção por HPV em jovens variou entre 3% e 90% (Apêndice 1). Observamos em alguns trabalhos, prevalências mais baixas, que variaram entre 3 e 17 % (Syrjänen et al., 2000; Jacobs et al., 2000; Lazcano-Ponce et al., 2001; Meekin et al.,1992; Sukvirach et al., 2003; De San José et al., 2003), sendo que estes foram todos estudos de base populacional. Dentre estes, os estudos de De San José et al. e de Syrjaneen et al., apresentaram prevalências estimadas marcadamente mais baixas, em torno de 3%. A baixa prevalência do trabalho de Syrjanen et al. pode ser explicada pelo fato de só ter sido

utilizada a citologia como método de rastreio, além de ter sido, o mesmo, realizado na Finlândia, país que se beneficiou com efetivos e sistemáticos programas de rastreio para o câncer cervical. Martinez et al. (1988), Mosciki et al.(2003), e Jamison et al. (1995), recrutaram seus sujeitos de pesquisa de clínicas de adolescentes, no entanto, a baixa prevalência encontrada em seus trabalhos pode ser explicada pelo fato de terem utilizado diferentes técnicas para detecção do DNA HPV. Foi observada em 2 estudos americanos (Fisher et al.,1991 e Bauer et al., 1991), uma prevalência semelhante a nossa, no entanto em populações recrutadas em clínicas de saúde. A prevalência de 31,9%, encontrada em nossa amostra geral quando comparada com outros estudos de base populacional, abrangendo a mesma faixa etária, e o mesmo método de detecção do HPV, pode, portanto, ser considerada alta.

Alguns trabalhos, encontraram prevalências ainda mais elevadas do que a observada em nosso estudo e que variaram de 33 % à 90% (Jacobson et al., 2000; Peyton et al., 2001; Frega et al., 2003; Tarwoski et al.,2004). No entanto,não foi possível comparar nossos resultados com os de Peyton et al. (2001), o qual apresentou uma prevalência de 50.5%, pois estes autores incluíram em seu estudo, jovens com citologia previamente alterada. A dificuldade de comparação também foi constatada em relação ao estudo de Frega et al. (2003), pois esses autores, além de não terem feito uso de técnicas moleculares para o diagnóstico do DNA HPV, também incluíram em seu estudo jovens com citologia alterada e com exame clínico sugestivo de alteração HPV induzida. Dentre as prevalências encontradas, marcadamente mais altas, e que estavam dentro de padrões comparativos com o nosso estudo, destacamos o trabalho de Jacobson et al.(2000), o qual mostra uma prevalência altíssima de 90 %. Acreditamos que este percentual reflita um viés de seleção, visto que as pacientes foram recrutadas em uma clínica de DST. Tal fato também pode ser observado no trabalho de Brown et al., o qual mostra um percentual de positividade de 49,2%.

Os estudos que apresentaram prevalência semelhante ou acima daquela encontrada em nosso estudo, envolviam apenas participantes selecionadas em unidades de saúde, clínicas ou hospitais universitários. Em geral, essas populações têm uma tendência a apresentar prevalências mais altas de infecção por haver influência da exposição a um risco conhecido, ou de sintomas, mesmo que iniciais, na busca de serviços de saúde (Moscicki et al., 2001).

Identificamos poucos estudos realizados em jovens brasileiras, entre eles o de Nonnenmacher et al. (2002). Esses autores observaram, em trabalho realizado na cidade de Porto Alegre, que a prevalência da infecção por HPV detectada através da Captura Híbrida II e/ou PCR, em mulheres com menos de 25 anos de idade atendidas em um serviço público de rastreamento para o câncer cervical, foi de 27,9%. Souza em 2004 observou que a prevalência de infecção por HPV foi de 38,5%, valor mais elevado do que os encontrados em outros estudos conduzidos no Brasil com mulheres jovens recrutadas em unidades de saúde. Rousseau et al. (2003), em estudo realizado na cidade de São Paulo sobre a história natural da infecção por HPV e da neoplasia cervical em mulheres de 18 a 60 anos de idade (média de 33,3 anos), encontraram um percentual de 20,6% de prevalência de infecção pelo HPV na faixa etária abaixo de 25 anos. Nossos achados não foram comparados com o de Rousseau et al.(2003) por se tratar de um estudo longitudinal, e que abrangia uma faixa etária muito diferente da nossa. No entanto, nosso estudo apresentou uma prevalência intermediária entre as observadas nos trabalhos de Nonnenmacher et al.(2002) e Souza (2004) e este achado talvez possa ser explicado em parte pelos seguintes fatos: no primeiro estudo foram utilizadas diferentes técnicas associadas para detecção do DNA-HPV, e no segundo, os sujeitos da pesquisa foram recrutados em unidades de saúde.

Ao estratificarmos por idade, observamos um maior percentual no grupo de faixa etária compreendida entre 14 e 19 anos, com 35% de positividade contra 27,4% na faixa etária entre 20 e 26 anos. A maior prevalência da infecção por HPV em mulheres com menos de 20

anos de idade é um achado consistente com o descrito na literatura, ficando bem estabelecido que o pico de infecção pelo HPV ocorre em jovens (de Sanjose et al., 2003, Ho et al., 1998a; Franco et al., 1999; Sellors et al., 2003). Dunne et al. (2007), observaram uma tendência estatisticamente significativa no aumento da prevalência do HPV em cada ano de idade entre 14 a 24 anos, declinando nas faixas etárias seguintes. No estudo desses autores a diferença das prevalências de HPV nas categorias de risco e não risco, foram mais acentuadas do que as observadas em nossa pesquisa, no que se refere ao número de parceiros e estado civil. Uma explicação para o declínio na prevalência do HPV com a idade, até mesmo depois de ajustado para o comportamento sexual, pode ser devido ao aumento da imunidade em algumas mulheres (Burk et al., 1996).

A prevalência dos comportamentos de risco entre as duas faixas etárias estratificadas foram semelhantes diferenciando-se apenas quanto às características fortemente relacionadas à idade, entre elas: ser casada ou viver com companheiro fixo, ter tido mais de um parceiro na vida e nos últimos 3 meses, ter tido mais de 1 filhos e ter feito aborto, cuja prevalência foi maior na faixa de 20 a 26 anos. Questões biológicas e imunológicas referentes à imaturidade cervical estão associadas a uma maior prevalência de infecção pelo HPV em pacientes mais jovens (Moscicki et al., 1989; Kahn et al., 2001). Tais fatos podem ter predisposto à uma maior prevalência de HPV no grupo mais jovem, apesar do menor comportamento de risco apontado nas variáveis acima. No entanto, as mais jovens além de terem ido menos ao ginecologista e realizado menos o exame preventivo, apresentaram sexarca precoce (<15 anos) em 68,8% de nossa amostra, fatores comportamentais de risco que podem ter favorecido, concomitantemente às questões biológicas supracitadas, a uma maior prevalência da infecção nesta faixa etária.

Como a diferença de prevalência nas duas faixas etárias não foi expressiva (nem estatisticamente significativa), não fizemos análise multivariada da associação de infecção por HPV e os fatores de risco, estratificada por idade. Embora nosso estudo não tenha tido poder de teste para rejeitar a hipótese nula, de não haver associação entre alguns fatores de risco já sedimentados na literatura de importância epidemiológica (fatores demográficos e comportamentais) e a infecção por HPV, observamos na nossa amostra geral, um maior risco de infecção: nas solteiras, nas mais jovens, naquelas com menor escolaridade, com maior número de parceiros nos últimos três meses e na vida, assim como naquelas que fizeram uso do condom com menor frequência. Em relação à história ginecológica, também observamos que nossa amostra aponta para um maior risco naquelas estudantes que apresentaram menarca até os nove anos, sangramento após a última relação sexual no último ano, nas que fizeram uso regular de absorvente interno, assim como naquelas que referiram história patológica pregressa de outras DST's. Ainda apontando um maior risco, no entanto sem significância estatística, no que concerne o uso de serviços de saúde, observamos que as jovens que nunca foram ao ginecologista e que não realizaram o exame preventivo também apresentaram um maior percentual de positividade para o DNA HPV. A não procura aos serviços de saúde e a não realização dos exames preventivos podem refletir um menor acesso às informações e aos serviços médicos pertinentes à prevenção da saúde, como também uma não valorização destes serviços por esta população.

Nosso estudo, na análise bivariada da amostra geral, encontrou associação positiva e estatisticamente significativa para infecção por HPV, com relação a quatro fatores ainda não muito estudados na literatura: a) uso freqüente de álcool antes das relações sexuais na vida; b) coito interrompido; c) presença de tricomonas no esfregaço citológico; d) presença de ectopia cervical.

Os três últimos fatores mostraram-se fatores de risco para a infecção independentemente dos demais, com ORs maiores que 4, sendo que os dois primeiros caracterizam um comportamento sexual de risco. A infecção por HPV, por ser sexualmente transmissível está associada a um comportamento sexual de risco. Orr et al. (1992) estudando jovens entre 12 e 19 anos, identificaram uma associação entre infecção por HPV e menor prevalência de uso de condom na relação mais recente e maior uso de substâncias ou abuso de álcool. Nesse mesmo trabalho, os autores apontaram para o fato de que o uso reportado do condom pelo menos por uma razão específica (prevenção de gravidez, prevenção de DST's, ou HIV), aumentava concomitantemente com o aumento da maturidade emocional e com a diminuição do comportamento de risco. Por outro lado, de San José et al. (2003), estudando 973 mulheres residentes na região metropolitana de Barcelona mostrou que os comportamentos de proteção reforçam-se mutuamente, e que a prevalência de DNA HPV foi significativamente mais baixa em mulheres que faziam o uso consistente do método com parceiros regulares, apresentando, portanto um efeito protetor (OR 0,14). Tal efeito protetor pode refletir tanto ao efeito de barreira do método, como um padrão de comportamento sexual de não risco, adotado pelas usuárias, com menor exposição ao vírus. A associação negativa entre o uso de condom e a infecção por HPV não é um achado totalmente consistente na literatura. Em dois artigos de meta-análise sobre a associação entre uso de condom e infecção por HPV, o primeiro revendo 9 artigos (Parazzine et al., 1989) e o segundo revendo 20 artigos (Manhart e Koutsky., 2002), concluem que os resultados sobre a proteção de infecção pelo HPV conferida pelo uso do condom ainda são inconclusivos, embora tenha sido observada uma diminuição do risco para as lesões clínicas. Kjaer et al., (2000), comparando mulheres de populações diferentes, mostrou que o uso continuado do condom conferiu proteção importante.

Nesse estudo, mulheres que faziam uso sistemático do condom apresentaram uma diminuição significativa do risco de adquirir uma infecção pelo HPV (OR 0,2); em contrapartida, as que utilizavam o método apenas ocasionalmente apresentavam um maior risco (OR 5,5). Os autores concluem que o uso consistente e adequado estava na origem de tal proteção, e que resultados diferentes deviam-se mais a problemas do mau uso do condom do que propriamente à ineficácia do método. Winer et al. (2003) em um trabalho realizado na Universidade de Washington, observaram que as mulheres que referiram usar condom 100% das vezes de exposição sexual, ou seja em cada relação, apresentaram uma redução absoluta do risco (RAR) de 70% da aquisição de HPV, sendo que 50% de redução foi observada nas que usavam na maioria das vezes (>50% das relações), quando comparadas com parceiros que usavam o método em menos do que 5% das vezes. Outros estudos também observaram que entre as adolescentes cujos parceiros eram usuários de condom houve uma menor incidência de infecção pelo HPV (Karlsson et al., 1995; Murta et al., 2001). Embora seu uso não previna todas as infecções, não tendo sido observado efeito protetor em alguns estudos (Orr et al., 1992; Jamison et al., 1995; Burk et al., 1996b; Ho et al., 1998b; Winer et al., 2003) e os mecanismos moleculares pelos quais o uso do condom previna as doenças associadas ao HPV sejam ainda desconhecidos, foi hipotetizado que o seu uso possa ser efetivo para diminuir a quantidade de vírus transmitida durante a relação (Manhart et al., 2002). Concomitantemente, por reduzir a carga viral, o uso sistemático do condom seria um importante meio para prevenir infecção persistente, diminuiria a probabilidade de desenvolvimento de uma lesão e aumentaria os índices de regressão da infecção relacionada ao HPV (Hogewoning et al., 2003). De Sanjosé et al. (2003), atentam para o fato de que o uso do condom na prevenção da infecção pelo HPV ainda é controverso, embora apresente considerável relevância clínica em saúde pública. Em nosso estudo os OR de infecção por HPV, dado o não uso freqüente de condom na vida e na última relação sexual foram 2,20 e 1,04 respectivamente, sem apresentar

significância estatística. Observamos também que, a redução na prevalência da infecção atribuível ao uso de camisinha foi de 44,4% (dados não apresentados), inferior ao descrito no artigo de Winner et al.(2003), cujo RAR% (Redução Absoluta do Risco) foi de 70%. Tais observações parecem indicar que as jovens estudantes em Niterói utilizaram o método com pouca frequência, e de forma inadequada e inconsistente, uma vez que a redução absoluta do risco de infecção foi relativamente baixa quando comparada com o trabalho de Winner et al.(2003).

Vários estudos (Burke et al., 1996a; Kahn et al., 2001; Coker et al., 2002) têm reportado que a sexarca precoce esta associada não somente a fatores de risco sexuais como também com outros comportamentos de risco como o uso de álcool. De Sanjosé et al. (2003) não observaram a associação entre a detecção do DNA HPV e o consumo de álcool, entretanto, as poucas mulheres que reportaram o uso de outras drogas antes da relação apresentaram uma prevalência de DNA HPV 5 vezes maior do que as não usuárias de drogas (OR, 5.2; 95% CI, 1.2-2.2). Niccolai et al.(2004), avaliando os fatores de risco associados à aquisição de um novo parceiro, em jovens, durante um período de seguimento, observaram que um dos fatores na análise multivariada que se manteve estatisticamente significativo foi o uso de drogas ou álcool antes da relação sexual (OR 1,8). Em nosso trabalho também constatamos que o uso do álcool antes da relação sexual foi um fator de risco para infecção pelo HPV (OR 2,17 IC 1,14-4,14) com um pvalor de 0,017, embora esta variável tenha perdido sua significância na análise multivariada ($p = 0,200$), mantendo, entretanto, o OR de 1,72.

O coito interrompido continua sendo uma prática largamente utilizada em vários países como método contraceptivo temporário (Yanikkerem et al., 2005). A maioria dos casais relata que a escolha do coito interrompido como método contraceptivo se deve à

ausência de efeitos colaterais observados com o uso dos métodos contraceptivos hormonais (Westoff and Bankole, 1998).

A prática do coito interrompido, embora praticado por apenas 7,2% das jovens estudadas em nosso trabalho, apresentou uma forte associação com a infecção por HPV e pode estar marcando, não somente a pouca frequência do uso de condom como também outros comportamentos de risco não mensurados.

Entre os estudos por nós revisados que avaliaram a associação das infecções cervicovaginais com o HPV, foi observado que a *Gardnerella vaginalis* e *Clamidia trachomatis* foram as infecções genitais mais frequentes, enquanto as infecções por *Trichomonas vaginalis* e *Cândida sp* estiveram pouco presentes (Becker et al., 1994; Jamison et al., 1995). Samoff et al. (2005) sugerem que o pequeno número de infecção concorrente com Tricomonas tenha limitado seu estudo em detectar uma associação com o HPV, observando apenas uma associação positiva com a *Clamidia Trachomatis*. Estudos epidemiológicos têm mostrado que, em geral, a associação entre Trichomonas e Cândida não é muito frequente, em decorrência da presença de amins produzidas pela flora cocoide, muito frequentemente associada à tricomoníase. Tais amins agiriam inibindo a formação de tubos germinativos de várias espécies de Cândida (Rodrigues et al., 1999), como se a presença de uma excluísse a outra (Papanicolaou e Traut., 1943; Boon et al., 1999; Boon et al., 2002).

Nosso estudo mostrou uma maior prevalência de Cândida, estando este patógeno presente em 9,73% de nossa amostra. No entanto observamos uma maior associação da infecção pelo HPV com a Tricomoníase. Rughooputh e Greenwell (2005) concluem em seu estudo que, por produzirem um largo espectro de enzimas e glicosidases, este microorganismo pode se adaptar facilmente à microflora vaginal, utilizando-se de proteínas de seu hospedeiro para seu próprio metabolismo. Apresentando a habilidade de causar lesões como: vaginites, cervicites e doença inflamatória aguda da mucosa genital, a *T.vaginalis* agiria como um

catalisador potencial para a aquisição de infecções secundárias, entre elas o HPV, assim como o HIV.

Alguns estudos encontraram associação da *T.vaginalis*, com a persistência do HPV, sugerindo que a infecção concomitante por outros agentes sexualmente transmissíveis pudesse causar um processo inflamatório crônico, que resultaria em comprometimento da imunidade celular, facilitando assim tanto a infecção por HPV, como também a sua persistência (Castle e Giuliano, 2003). Outra hipótese sugerida por Samoff et al (2005) seria que, devido às micro-abrasões ocasionadas por estas co-infecções, o vírus teria seu acesso à camada basal do epitélio facilitada, aumentando desta forma a carga viral da infecção, favorecendo a sua persistência. Watts et al. (2005) concluem em seu estudo, que a *T. vaginalis* pode aumentar tanto o risco de aquisição como o de reativação de HPV, sendo consistente com a hipótese de que o meio cervico-vaginal possua um importante papel na susceptibilidade à infecção pelo vírus HPV. Em recente estudo de Shew et al. (2003), foi observado que a menor probabilidade ajustada de clearance (AHR) da infecção pelo HPV estava associada tanto com a co-infecção com a *C. trachomatis* (AHR, 0.58 [95% CI, 0.31-0.89]), como com a *T. vaginalis* (AHR, 0.32 [95% CI, 0.16-0.64]). Slaterry et al. (1989) também apontam para o fato de que o risco de achados cervicais patológicos compatíveis com a infecção pelo HPV, depois de ajustado para o número de parceiros, foi de 2,10 para mulheres com tricomonas. Viikki et al. (2000) propõem em seu estudo que a *Trichomonas vaginalis* poderia ser também considerada como um preditor para neoplasia cervical. Em estudo realizado na China, por Zhang et al. (1995) foi observado um aumento do risco para câncer cervical na presença de infecção por tricomonas (RR 3,3 IC 95% 1,5-7,4). Observamos em nossa amostra uma forte associação positiva, estatisticamente significativa, com a Tricomoníase, com OR de 11,80 (IC 95% 3,29-42,38), associação esta de maior intensidade do que a encontrada na revisão de literatura. Podemos concluir que a tricomoníase foi um marcador de HPV nesta população.

Os fatores que aumentaram a probabilidade da exposição ao HPV também aumentaram a exposição à tricomoníase, visto que a exposição às DST tem fatores comuns. Embora a intensidade da associação entre as duas infecções encontrada no presente estudo, esteja longe de ser universal, esse achado merece maior atenção em futuros estudos.

Nas adolescentes e mulheres jovens níveis elevados de estrogênio induzem uma queda no Ph vaginal e a uma redefinição da posição da Junção Escamo Colunar (JEC) na ectocérvice, para uma posição mais caudal, gerando conseqüentemente uma ectopia (Moscicki et al., 1989; Kahn et al., 2001). Devido à maior imaturidade de epitélio glandular a qual predispõe a cérvix a inúmeros processos infecciosos, esta área é considerada uma variável de risco biológico (Moscicki et al., 1989). Shew et al (1994) também sugerem que rápidas mudanças na cérvix tanto histológicas como hormonais, no período pós-menarca, aumentariam a suscetibilidade para microorganismos sexualmente transmissíveis. A exposição a estes microorganismos, antes da estabilização da zona de transformação e da maturação da cérvix poderiam levar a um aumento da suscetibilidade a infecções (Critchlow et al., 1995; Morrison et al., 2001; Castle et al., 2006; Lee et al., 2006). Toon et al. (1986) demonstraram que mulheres com citologia normal e ectopia apresentaram mais freqüentemente positividade DNA HPV que as pacientes sem ectopia, e que a prevalência de DNA HPV na ectopia cervical foi significativamente mais alta do que a encontrada nos controles, sendo esta infecção detectada em 14 das 49 pacientes com ectopia colunar (29%). Rocha-Zavaleta et al. (2003) também observou que associação do DNA HPV com a ectopia cervical foi maior do que nos controles (OR 2,06). Achados mais recentes de Samoff et al. (2005) estão em concordância com trabalhos anteriores que também demonstraram esta associação, sugerindo que a cervix com ectopia seja mais susceptível à infecção pelo HPV, do que a cérvix normal. Murta et al. (1999) encontraram em sua amostra composta de 471 mulheres com infecção pelo vírus HPV, que 38,6% dos casos apresentavam ectopia papilar.

A comparação com os resultados da literatura mostra que a prevalência relatada é menor do que a observada neste estudo, onde encontramos uma forte associação, sendo a prevalência de DNA HPV nos casos com ectopia de 59%, com OR 9,3 (IC 95% 3,57-24,55 $p < 0,001$).

Em relação ao número de parceiros, Winer et al. (2003) encontraram uma prevalência de HPV de 20% após o primeiro parceiro, e 40% após 3 ou 4 parceiros na vida. Em estudo de base populacional em Barcelona, De Sanjosé et al. (2003), também observaram que a infecção pelo HPV foi significativamente mais alta entre mulheres que referiram ter tido mais de 2 parceiros na vida, com OR 2.6 (IC 95% 1.0-6.5). Clark et al. (1995), investigando 234 mulheres no Canadá, concluíram que mulheres com 2 a 5 parceiros apresentavam um risco relativo de 3.4 de desenvolver infecção pelo HPV quando comparadas com mulheres com apenas 1 parceiro, sendo que o risco relativo aumentava para 5.1 naquelas com 6 ou mais parceiros. Shew et al. (1994) demonstraram que para cada parceiro adicional, o risco para a infecção pelo HPV aumentava em cerca de 10%. Moscicki (2007), também observou uma forte associação entre o comportamento sexual e a infecção pelo HPV, sendo que esta aumentava em quase 10 vezes a cada novo parceiro por mês. Tal fato suporta a hipótese aventada nesse estudo, de que o HPV seja um vírus sexualmente transmitido e que a maioria das infecções novas em adolescentes e mulheres jovens, sejam decorrentes predominantemente de exposição e não de latência viral. No trabalho de Burk et al. (1996b), o número de parceiros no ano anterior estava significativamente associado com infecção prevalente pelo HPV ($P < 0.001$), no entanto não foi observada associação estatisticamente significativa quando avaliado o número de parceiros na vida ($P = 0.18$). Lazcano-Ponce et al. (2001), encontraram em sua amostra resultados contraditórios: o OR para 2 parceiros na vida foi de 3,4, sendo que a análise para 3 parceiros mostrou um OR menor (0,9). Embora contraditórios, os resultados obtidos por esses autores demonstraram uma maior força de associação do que os encontrados neste estudo.

Zambelli et al. (2002), também sugerem que mulheres que tiveram mais parceiros no último ano teriam mais chance de apresentar positividade para o HPV por estarem em contato com novos tipos de HPV, e ainda não terem adquirido uma resposta imunológica adequada para a eliminação viral.

Não restam dúvidas que ter múltiplos parceiros guarda uma relação aproximadamente linear com a probabilidade de infecção por DST, entre elas o HPV. No entanto essa relação pode ser modificada por outros comportamentos de risco e por fatores biológicos (Moscicki et al., 1989; Winer et al., 2003; Manhart e Koutsky, 2002; Hogewoning et al., 2003).

Nicollai et al. (2004) confirmaram em seu estudo que adolescentes que apresentaram certos comportamentos de risco, como o uso de bebida alcoólica ou o uso de drogas antes das relações, apresentaram um maior número de novos parceiros durante o seguimento. Em nosso estudo, a associação entre infecção por HPV e múltiplos parceiros na vida ($OR = 1,20$) e nos últimos 3 meses ($OR = 1,64$) foi positiva. O gradiente está na direção esperada, ou seja, o risco foi maior para jovens que afirmaram ter tido múltiplos parceiros nos últimos 3 meses, embora sem significância estatística. Uma hipótese que pode ser aventada para que possamos explicar o OR menor do que o esperado, seria o tamanho amostral. O intervalo de confiança para o OR , no caso de múltiplos parceiros nos últimos 3 meses variou entre 0,69-3,88, mostrando que houve uma grande variação. O uso de camisinha não poderia justificar a menor associação observada neste trabalho, uma vez que tanto a prevalência de uso freqüente na última relação sexual e na vida foram baixas (39,4% e 9% respectivamente).

O fumo é fator de risco potencial para o câncer cervical e seu precursor imediato a Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 3 (NIC 3). No entanto, poucos estudos têm levado em consideração de forma adequada o possível fator de confundimento do fumo em relação à infecção pelo HPV. Seltman et al. (2005) observaram que, comparando as mulheres infectadas que fumavam ($OR, 1.7$; $IC\ 95\% , 1.4-2.1$) e as que fumavam no passado

(OR, 1.7; CI 95%, 1.2-2.4), estas estavam mais predisponentes a apresentarem um diagnóstico de NIC 3 do que as que nunca fumaram. Nesse mesmo trabalho, esses autores constataram que o fumo não foi um preditor de risco para infecção pelo HPV. Da mesma forma, quando a exposição cumulativa foi calculada através do número de pacotes por ano, também não observaram relação dose-resposta à infecção pelo HPV. Diversos estudos mostram uma associação importante entre o tabagismo e a persistência da infecção por HPV de alto risco oncogênico, com conseqüente aumento da prevalência da infecção e da recidiva de lesões. Além de poder facilitar a ação viral através de reações químicas entre seus metabólitos e o DNA do hospedeiro, o fumo apresentaria também um efeito inibitório sobre a resposta imunológica celular, possibilitando a persistência da ação viral e suas conseqüências (Herrero et al., 1989; Winkelstein, 1990; Ley et al., 1991; Burk et al., 1996b). Outro achado que corrobora os estudos acima citados, seria a presença de carcinógenos do tabaco encontrados no muco cervical, que também poderiam danificar diretamente o DNA da célula epitelial ou comprometer a resposta imunológica local, facilitando desta forma a persistência do HPV (Munoz et al., 2003). Assim como o estudo de Cavalcanti et al. (2000), que mostrou que o tabagismo associado ao anticoncepcional hormonal atuaria como cofator para progressão das lesões, e não para prevalência e persistência viral, outros estudos sugerem que a relação do tabagismo com o câncer cervical não esteja ligada ao HPV, mas que o fumo atue como um fator independente (Eluf-Neto et al., 1994; Fairley et al., 1995; Ho et al., 1998a). Winkelstein (1990), numa extensiva revisão da literatura relacionando o fumo ao câncer, relata que dos 33 estudos revisados, 26 apresentaram uma associação positiva entre estes 2 fatores. Nos estudos nos quais esta relação não foi observada, ele refere sérias falhas metodológicas. Ele postula que o efeito do fumo no desenvolvimento da infecção HPV induzida possa requerer um período de latência, e por esta razão podemos não observar este efeito em estudos realizados em adolescentes.

Nossa amostra não apresentou associação positiva entre o fumo e a presença do DNA-HPV, como verificado em alguns estudos, no entanto, nossa população era bastante homogênea no concernente a esta prática, poucas jovens referiram ser tabagistas, e as que responderam afirmativamente, relataram que eram fumantes há pouco tempo e fumavam um pequeno número de cigarros por dia.

A associação do uso dos anticoncepcionais orais com a presença de lesões HPV induzidas e à progressão das mesmas está bem estabelecida. O uso prolongado de anticoncepcionais orais parece aumentar o risco de progressão da infecção por HPV para o câncer cervical, por promover a integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro e estimular a transcrição dos genes E6 e E7 envolvidos na carcinogênese (Castellsague e Munoz, 2003). Entretanto, nos estudos sobre os fatores determinantes da infecção por HPV, a associação entre esta infecção e o uso de anticoncepcionais orais tem sido inconsistentes (Roye, 1992). Alguns estudos têm observado uma associação positiva (Ley et al., 1991; Hildesheim et al., 1993; Molano et al., 2003; Pham et al., 2003), enquanto em outros existe ausência de associação (Bauer et al., 1993; Wheeler et al., 1993; Fairley et al., 1994; Kotloff et al., 1998; Lazcano-Ponce et al., 2001; De Sanjose et al., 2003) ou uma associação negativa (Matos et al., 2003). Após o ajuste para os hábitos sexuais, uma associação positiva entre o uso do ACO e a presença de DNA HPV foi observada em alguns estudos (Bauer et al., 1993; Hildesheim et al., 1993; Sellors et al., 2000; Ahn et al., 2003), mas não em outros (Deacon et al., 2000; Lazcano-Ponce et al., 2001; Moscicki et al., 2001). Portanto se o uso do contraceptivo hormonal oral exerce uma influência sobre a incidência ou prevalência da infecção pelo HPV ainda não está claro. Esta inconsistência se repete, mesmo em estudos sobre fatores de risco para as infecções incidentes por HPV (Moscicki et al., 2001; Winer et al., 2003).

Em revisão sistemática da literatura, Green et al. (2003) concluíram que não existem evidências sugerindo uma associação negativa ou positiva entre o uso de anticoncepcionais orais e a prevalência da infecção pelo HPV, e observam ainda que a detecção de DNA HPV relacionada ao uso do ACO é complexa, devido também ao efeito da correlação do seu uso com o favorecimento da ectopia cervical, a qual pode de forma independente, também facilitar esta infecção (Moscicki et al., 1989). Este efeito do excesso de estrogênio dos contraceptivos orais combinados no desenvolvimento de uma ectopia colunar também foi observado por outros autores (Vessey et al., 1983; Toon et al., 1986). Em nosso estudo, não encontramos associação estatisticamente significativa entre o uso de contraceptivo hormonal e a prevalência do HPV.

Para a maioria das condições de risco para infecção pelo HPV, consistentemente confirmadas por inúmeros estudos, encontramos $OR > 1$ (embora não houvesse poder de teste para rejeitar a hipótese nula da inexistência de associação), a exceção da idade da sexarca, do intervalo entre menarca e sexarca, da paridade e da realização de aborto provocado, as quais apresentaram uma associação negativa com $OR < 1$. No entanto, alguns estudos também se depararam com estas e outras variáveis de risco, comumente estudadas, apresentando resultados diferentes daqueles freqüentemente encontrados na literatura (Lazcano-Ponce et al., 2001; Peyton et al., 2001; Matos et al., 2003; Tarkowsky et al., 2004; Dunne et al., 2007).

Greenberg et al. (1992) demonstraram que a idade precoce da sexarca estava associada com comportamento sexual de risco, assim como a multiplicidade de parceiros. O momento da vida em que essas múltiplas relações acontecem, se antes ou depois da menarca, também influencia, muito provavelmente por razões biológicas, a própria disseminação do vírus naquele meio. Vários estudos mostram uma associação positiva entre a sexarca precoce, assim como o intervalo entre a menarca e a sexarca, com a infecção pelo HPV (Moscicki et al., 1990; Khan et al., 2002b; Tarkowsky et al., 2004). Estudo epidemiológico realizado por

Koutsky (1992) sugere que este intervalo seja um importante marcador de risco para as DST's, incluindo a infecção pelo vírus HPV. Shew et al. (1992) observaram que adolescentes que apresentaram intervalos mais curtos entre a menarca e o início de suas atividades sexuais tinham um risco 2 vezes maior de adquirir a infecção pelo HPV, e que estas adolescentes infectadas apresentavam um intervalo entre a menarca e a sexarca mais curto, em média 9 meses, do que as adolescentes não infectadas. Jovens que reportaram a sexarca antes dos 18 anos apresentaram maior risco para a detecção de DNA HPV do que aquelas que iniciaram suas atividades sexuais com 24 anos ou mais (Peyton et al., 2001; De Sanjosé et al., 2003). Por outro lado, outros estudos, da mesma forma que o nosso, não mostraram esta associação (Wheller et al., 1993; Ferrecio et al., 2001). Francis et al. (1999) estudando mulheres de baixo risco para DST, da mesma forma que Reed et al. (1999), não encontraram diferenças significativas no comportamento sexual quando estas estavam infectadas ou não pelo HPV. Zaninetti et al. (1986), estudando 126 adolescentes na Itália, observaram que nem a sexarca precoce nem a idade da menarca estavam associadas com o risco aumentado de infecção pelo HPV, ou com anormalidades citológicas. No entanto quase toda a amostra desse estudo apresentava sexarca e menarca precoce, e tal homogeneidade poderia explicar a falta de associação significativa entre estes fatores. Em nosso estudo, observamos que 96,5% das estudantes avaliadas apresentaram a menarca com 10 anos ou mais, e que o intervalo entre a menarca e a sexarca foi maior do que um ano em 80,6% dos casos. É possível que tal fato tenha conferido um efeito de proteção, com ausência de associação positiva.

Embora freqüentemente estudos tenham observado ausência de associação entre paridade e infecção por HPV (Bauer et al., 1993; Wheeler et al., 1993; Fairley et al., 1994; Burk et al., 1996; Munoz et al., 1996; Giuliano et al., 2001; De Sanjose et al., 2003; Matos et al., 2003) alguns estudos, da mesma forma que o nosso, encontraram uma associação negativa (Svare et al., 1998; Lazcano-Ponce et al., 2001; Pham et al., 2003).

A associação positiva da paridade tem sido observada mais freqüentemente com o câncer de colo e não com a infecção pelo HPV. Em estudos conduzidos pela IARC, a razão de chances para o câncer cervical aumentou linearmente com o número de gestações, sendo que mulheres com sete gestações ou mais tiveram uma chance 3,9 vezes maior (IC 95%: 1,9-7,9) de apresentar câncer cervical do que mulheres nulíparas. O maior risco de câncer cervical em mulheres com elevado número de gestações poderia estar relacionado à manutenção prolongada da zona de transformação na exocérvice ou a alterações hormonais como níveis aumentados de estrogênio e progesterona (Hildesheim et al., 2001; Munoz et al., 2002; Castellsague et al., 2003). Murta et al. (2001) não encontraram associação positiva entre paridade e infecção pelo HPV, em adolescentes, resultados estes também confirmados nos achados de Roda-Husman et al. (1995). De San José et al. (2003) não observaram em seu trabalho associação entre o número de gravidezes, história de uso de método contraceptivo oral, assim como sua duração, com a presença do DNA HPV, achados estes muito semelhantes aos encontrados em nosso estudo.

Sukvirak et al. (2002) não encontraram uma maior prevalência de DNA HPV associada significativamente com a história reprodutiva, incluindo idade da primeira gravidez, número de gravidezes e paridade. No entanto, observaram que mulheres que reportaram uma história prévia de aborto estavam sob maior risco (OR 1.7). Stoian et al. (1995) também verificaram que, entre os fatores de risco associados à detecção do DNA HPV, estava a realização de abortos antes de 22 anos de idade. Em estudo mais recente, Jeng et al. (2005), não encontraram relação entre o aborto induzido e a infecção pelo HPV. Em nosso trabalho, constatamos um percentual maior de realização de aborto no grupo de 20 a 26 anos (p -valor = 0,008), no entanto observamos um fator de proteção quando associamos à infecção pelo HPV, porém sem significância estatística.

Richardson et al. (2005) relataram que, embora o mecanismo seja desconhecido, o uso de tampões poderia propiciar a disseminação da infecção para outros sítios na cérvix uterina, tendo constatado um risco elevado em seu trabalho. Burke et al. (1996 b), observaram que mulheres com ectopia cervical que apresentaram sangramento pós-coital, assim como as que fizeram uso de tampões intra vaginais apresentaram uma tendência mais alta para a positividade do HPV. Tal fato não foi observado em nosso estudo.

Em relação à procura assistencial, nosso estudo revelou de forma estatisticamente significativa ($p\text{-valor} < 0,001$) uma menor procura dos mesmos, e um menor índice de realização de exame preventivo por parte das mais jovens. Entendemos que, por se tratar de uma população com características específicas, esta requer certos cuidados, necessitando de acesso a serviços de saúde reprodutiva, orientações sobre os métodos anticoncepcionais e cuidados concernentes às DST's, gratuitos ou a baixo custo, sigilosos e acolhedores, que inspirem confiança e sejam convenientes, idéia esta, corroborada por Brookman (1990).

Martinez et al. (1988) no primeiro estudo sobre prevalência de HPV em adolescentes, mostraram que 24% dos pacientes apresentavam achados citológicos anormais. Esta prevalência de achados citológicos anormais é maior do que as reportadas em outros grupos de estudos abrangendo a mesma faixa etária, entre eles: Lorincz et al. (1986) com 10%, Meisels et al. (1991) com 3%, Mount e Papillo (1999) com 13,4%, Richardson et al. (2000) com 11,4%, e Peyton et al. com 8,3% (2001). Nosso estudo apresentou 7,4% de alterações detectadas ao exame citológico, resultado este semelhante aos estudos acima citados. A alta prevalência encontrada no estudo de Martinez et al. (1988) talvez possa ser explicada pelo fato de que alterações celulares mínimas foram aceitas como evidência de infecção pelo HPV. Por outro lado, freqüências elevadas também podem ser explicadas de acordo com o local de recrutamento da população em estudo. Este fato foi observado por Edelman et al (1999), em trabalho realizado em Nova York - EUA, o qual avaliou 271 mulheres entre 13 e 22 anos de

idade, recrutadas em uma clínica de DST, sendo a frequência encontrada de exames de Papanicolaou anormais de 20,7%. Neste mesmo estudo os exames de Papanicolaou anormais se mostraram mais frequentes em mulheres mais jovens do que em mulheres adultas. Esse resultado também foi relatado por Mount e Papillo (1999), além de ser encontrado de forma consistente na literatura. Quando analisamos a associação entre a citologia e a presença do DNA-HPV, muitos investigadores têm demonstrado que as anormalidades citológicas não estão sempre presentes em esfregaços citológicos de adolescentes diagnosticados com HPV através de métodos moleculares. Tarkowski et al., (2004), apontaram para o fato de que 51% das amostras positivas para HPV em seu estudo, não apresentavam alterações citológicas compatíveis com a infecção viral. Moscicki et al. (2001) também observaram que 78% (387/496) dos sujeitos entre 13 e 21 anos, que foram positivos para HPV em espécimes cervicais com técnicas de PCR, não apresentavam anormalidades citológicas. Estas discrepâncias podem refletir o resultado de diferentes técnicas utilizadas para a detecção do HPV. A literatura sugere que quanto mais sensível for a técnica de detecção do DNA-HPV mais pobre será a correlação com a citologia.

Quando avaliamos o risco, no trabalho de Villa et al. (1988), pacientes com alterações citológicas apresentavam 2 vezes o risco de infecção por HPV do que aquelas com citologia normal. No entanto a associação entre a classe citológica e o risco de infecção pelo HPV não atingiu significância estatística devido ao pequeno número de mulheres com citologia anormal nesse estudo. Em nossa amostra, encontramos uma forte associação positiva entre o resultado da citologia e a prevalência de HPV, sendo esta de 73,7%, e apresentando um OR de 7,00 (IC 95% 2,43-20,19). Mesmo com uma alta prevalência de infecção por HPV na amostra geral (31,9%) detectada através do PCR, observamos que, a maioria dos nossos resultados da citologia foi negativa para lesões pré-neoplásicas, e que apenas 7,4% apresentaram alterações citológicas.

Isso pode ser justificado pelo fato da amostra estudada ser composta por uma população jovem, e provavelmente com pouco tempo de infecção. Além disso, outros fatores precisam ser levados em consideração quando se analisa risco de desenvolver lesões pré-neoplásicas. A detecção isolada do DNA-HPV é insuficiente e outros aspectos têm que ser analisados conjuntamente. Dentre esses fatores, a história natural da infecção por HPV, incluindo o desenvolvimento de infecção persistente, a eliminação espontânea do vírus e a interação com o sistema imunológico, devem ser considerados (Zambelli et al., 2002).

O fato de termos obtido em nossa amostra alguns casos de alteração citológica sugestiva de lesão de baixo grau com DNA-HPV negativo, pode ser justificado por erro diagnóstico da citologia ou pela não detecção do DNA-HPV pela PCR devido à baixa carga viral (Scott et al., 2002), embora atualmente ambos os métodos sejam considerados os melhores para o rastreamento de infecção pelo HPV e para neoplasia cervical (Stoler et al., 2005; Stewart et al., 2007).

A colposcopia atualmente é o teste de triagem *standart* usado para determinar quais mulheres com resultados anormais positivos para HPV vão requerer tratamento (Jerônimo et al., 2007). Este exame também identifica as alterações cervicais epiteliais, guiando a biópsia quando necessário (Ferris et al., 2005). Em recente trabalho realizado no *National Institute of Health* (NIH), em associação com a ASCCP American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), com objetivo principal de avaliar a correlação entre a infecção pelo HPV e a imagem colposcópica, 20 colposcopistas analisaram um total de 939 cervicogramas digitalizados. Esse estudo mostrou que a força de associação entre essas variáveis foi fraca, com OR de 2,2 (IC 95% 1,3-5,9), ou seja, as pacientes com infecção apresentaram uma chance duas vezes maior de apresentarem lesão colposcopicamente detectável quando comparadas com as não infectadas (Jerônimo et al., 2007). Por outro lado, Caruso et al. (2005), encontraram uma associação positiva maior nos casos de infecção pelo HPV, com OR

de 7,44 ($p < 0,005$). Nossos resultados se assemelham ao primeiro estudo, com OR também de 2,2, no entanto com intervalo de confiança menor (IC 95% 1,18-3,83). O elevado percentual encontrado de colposcopias insatisfatórias (12,8%) e prejudicadas pelo processo inflamatório (39,3%), pode ter indiretamente afetado o poder de mensuração do nível de associação.

CONCLUSÃO

A análise dos dados deste estudo sobre a prevalência de HPV e os fatores de risco associados a esta infecção, nesta população de adolescentes e mulheres jovens estudantes de escolas públicas de Niterói, permite-nos concluir que:

1 - Os resultados evidenciaram uma prevalência de HPV na amostra geral de 31,9%, ao estratificarmos por idade evidenciamos uma maior prevalência nas mais jovens com um percentual de 35,4% (14 a 19 anos), contra 27,4% no outro grupo (20 a 26anos). A prevalência da infecção pelo HPV, encontrada em nosso trabalho, quando comparada com outros estudos mundiais de base populacional, pode ser considerada alta;

2 - Em relação aos fatores de risco para a infecção pelo HPV, a análise univariada mostrou as seguintes associações positivas: prática de coito interrompido na última relação sexual, frequência do uso de álcool antes das relações sexuais na vida, presença de tricomonas no esfregaço citológico, e presença de ectopia cervical. Estar casada ou com companheiro fixo, ter tido apenas 1 parceiro nos últimos três meses, e ter usado camisinha com muita frequência relacionaram-se com proteção à infecção, no entanto esta associação negativa não apresentou significância estatística. Na análise multivariada evidenciamos que somente a prática de coito interrompido na última relação, a presença de tricomonas e a presença de ectopia cervical se confirmaram como variáveis fortemente associadas à presença de infecção por HPV, independentemente das demais, permanecendo no modelo final de regressão.

3 - A infecção cérvico vaginal mais prevalente foi a *Gardnerella*, estando presente em 14,4% dos esfregaços citológicos, no entanto encontramos associação positiva apenas com a tricomoníase. Mesmo que nossa amostra não represente a população feminina brasileira, parece-nos razoável supor que, estes resultados possam contribuir para que se avalie também a necessidade de rastreamento concomitante de outras DST's durante o exame clínico, dada a forte associação positiva encontrada entre a infecção pelo HPV e a *T. vaginalis* (OR 11,80).

4 - A ectopia estava presente em 35,3% da amostra e também se mostrou fortemente associada (OR 6,38), a esta infecção pelo HPV. Sabendo-se que muitas vezes a consulta ginecológica para realização da colpocitologia de rotina, possa ser o único contato da jovem com o sistema de saúde, este poderá ser o momento ideal para que o ginecologista identifique as infecções cervicais, e avalie a necessidade de uma abordagem menos conservadora da ectopia, objetivando-se com essas medidas, a reconstituição do epitélio cervical, e a melhora da resposta imunológica local.

5 - Alterações citológicas foram detectadas em 7,4% dos casos (19/257). A associação entre a detecção do DNA HPV e a citologia alterada foi alta e estatisticamente significativa (OR = 7,00). Não observamos em nossa amostra alterações citológicas compatíveis com Lesão de Alto Grau.

6 - Nas 256 colposcopias realizadas encontramos uma maior freqüência de achados sugestivos de processo inflamatório em 39,3%% (101/256), seguido de alterações sugestivas de SIL de Baixo Grau em 28,1% (72/256), e 0,8% (2/256) de alterações colposcópicas sugestivas de SIL de Alto Grau. As pacientes com colposcopia sugestiva de lesões de alto e baixo grau tiveram 2,12 vezes mais chance de apresentar associação positiva com HPV.

Acreditamos que um entendimento pelos profissionais de saúde, dos fatores de risco associados à aquisição do HPV, pelos adolescentes e adultos jovens, seja crítico para o desenho de programas de prevenção primária desta infecção, portanto, um programa

específico, que seja direcionado para adolescentes e adultos jovens, se impõe, dada às diferentes características e necessidades desta população.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Apresentação de trabalhos Monográficos de Conclusão de Curso. 7ª Edição Revisada. EDUFF/UFF. Abreu, Estela dos Santos. 87 p.

Bankole A, Westoff CF. The consistency and validity of reproductive attitudes: evidence from Morocco. *J Biosoc Sci.* 1998 Oct; 30(4):439-55.

Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 1987 Oct 8; 317(15):916-23.

Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis.* 1993; 20(5):274-8.

Bauer HM, Ting Y, Greer CE, Chambers JC, Tashiro CJ, Chimera J. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *Jama.* 1991; 265(4):472-7.

Becker TM, Wheeler CM, McCough NS, Parmenter CA, Jordan SW, Stidley CA, McPherson RS, Dorin MH. Sexually transmitted diseases and other risk factors for cervical dysplasia among southwestern hispanic and non-hispanic white women. *Jama.* 1994; 271:1181-8.

Behets F, Andriamiadana J, Rasamilalao D, Ratsimbazafy N, Randrianasolo D, Dallabetta G, Cohen M. Sexually transmitted infections and associated socio-demographic and behavioural factors in women seeking primary care suggest Madagascar's vulnerability to rapid HIV spread. *Trop Med Int Health.* 2001 Mar; 6(3):202-11.

Boon ME, Schwinghammer H, Van Der Veen G. Analysis of lifestyle data and cytologic findings in a pilot cervical screening project in rural Vietnam. *Acta Cytol.* 1999 Sep-Oct; 43(5):786-93.

Boon ME, Van Ravenswaay Claasen, HH, Kok LP. Urbanization and baseline prevalence of genital infections including *Candida*, *Trichomonas*, and human papillomavirus and of a disturbed vaginal ecology as established in the Dutch Cervical Screening Program. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Aug; 187(2):365-9.

Bornstein J, Rahat MA.; Abramovici H. Etiology of cervical cancer: current concepts. *Obstet. Gynecol. Survey.*, 1995; 50:146-54.

Bosch FX, De Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:3–13.

Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) study group. *J Natl Cancer Inst*; 1995; 87:796-802.

Bowden FJ, Paterson BA, Mein J, Savage J, Fairley CK, Garland SM, Tabrizi SN. Estimating the prevalence of *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and human papillomavirus infection in indigenous women in northern Australia. *Sex Transm Infect.* 1999 Dec; 75(6):431-4.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. Produtos e Serviços. Informações epidemiológicas. SISCAM. Informações estatísticas. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br> . Acessado em 4/09/2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. INCA Estimativa da incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 2006. 94p

BRASIL. Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde – Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*, 4(supl. 2):15-25, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro, INCA, 2007 Disponível: <http://www.inca.org.br/cancer/epidemiologia/estimativa2008/brasil.html>.

Breitbart F, Coursaget P. Human papillomavirus vaccines. *Semin Cancer Biol.*, 1999 Dec; 9(6):431-44. Review.

Brookman RR. The age of “adolescence”. *J Adolesc Health*, 1995 May; 16(5):339-40.

Brookman RR. – Adolescent sexual behavior. In: Holmes KK, Mardh P, Sparling PF. *Sexually transmitted diseases*. 2nd. ed. Nova Iorque: McGraw-Hill Inc., 1990. p. 77-84.

Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, Dehovitz JA. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis*, 1996a; 23(4):333-41.

Burk RD, Ho GYF, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J. Infect. Dis.*, 1996b; 174:679-89.

Burkett BJ; Peterson CM, Birch LM, Brennan C, Nuckols ML, Ward BE, Crum CP. The relationship between contraceptives, sexual practices, and cervical human papillomavirus infection among a college population. *J Clin Epidemiol*. 1992 Nov; 45(11):1295-302.

Caraël M, Cleland J, Adekun L. Overview and selected findings of sexual behaviour surveys. *Aids*. 1991; 5 Suppl 1:S65-74. Review.

Caruso C, Le Donne M, Ântico F, De Meo, L, La Spada R, Arrigo A, Triolo O. Colposcopy vs Hybrid Capture II assay in detection of cervical human papilloma virus infection. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005; 26(3):303-5.

Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003; 31:20-8.

Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients--assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; (31):29-34.

Castle PE, Jeronimo J, Schiffman M, Herrero R, Rodríguez AC, Bratti MC, Hildesheim A, Wacholder S, Long LR, Neve L, Pfeiffer R, Burk, RD. Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res*. 2006 Jan 15; 66(2):1218-24.

Cavalcanti SM, Zardo LG, Passos MR, Oliveira LH. Epidemiological aspects of human Papillomavirus infection a cervical câncer in Brazil. *J Infect*, 2000; 40:80-7.

CDC Surveillance reports: STD-Prevention Counseling Practices and Human Papillomavirus Opinions Among Clinicians with Adolescent Patients. October 20, 2006 / 55(41); 1117-1120. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/>. Acessado em 20/09/2007.

Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, Tao G, Irwin KL. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. *Perspect Sex Reprod Health*. 2004 Jan-Feb; 36(1):11-9. Review.

Coker AL, Richter DL, Valois RF, McKeown RE, Garrison CZ, Vincent ML. Correlates and consequences of early initiation of sexual intercourse. *J School Health*. 1994; 64:372–377.

Critchlow CW, Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Kiviat NB, Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK. Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception, specific cervical infection, smoking, and douching. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Aug; 173(2):534-43.

Crosby R, Diclemente RJ, Wingood GM, Harrington K, Davies SL, Hook EW. Predictors of infection with *Trichomonas vaginalis*: a prospective study of low income African-American adolescent females. *Sex Transm Infect*. 2002 Oct; 78(5):360-4.

Cuzick J. HPV testing in cervical screening. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001 Jan-Feb; 10(1):33-6. Review.

De May RM. Common problems in Papanicolaou smear interpretation. *Arch Pathol Lab Med*. 1997 Mar; 121(3):229-38. Review.

Edebiri AA. Cervical intraepithelial neoplasia. The role of age at first coitus in its etiology. *J Reprod Med*. 1990 Mar; 35(3):256-9.

De Roda Husman AM, Walboomers JM, Hopman E, Bleker OP, Helmerhorst TM, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Meijer CJ. HPV prevalence in cytomorphologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern. *J Med Virol*. 1995 Jun; 46(2):97-102.

De Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N, Català I, Meijer CJ, Snijders PJ, Herrero R, Bosch FX. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis*. 2003 Oct; 30(10):788-93.

De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*, 2004; 324(1):17-27.

Declaração de Helsinque IIII sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. Disponível: www.unifesp.br/reitoria/orgaos/comites/etica/Helsinque.doc. Acessado em 4/09/2007.

Declaración de Helsinki - Recomendaciones para guiar los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 108(5-6): 626-37, 1990.

Derchain SFM, Jorge JPN, Andrade L, Pinto-Neto AM, Silva JP.. Infection by human papillomavirus in teenagers sexually active: clinic and subclinic manifestations. *Rev. Paul. Med.*, 1995; 113:948-52.

Dunn AEG, Ogilvie MM. Intranuclear virus particles in human genital wart tissue: Observations on the ultrastructure of the epidermal layer. *J. Ultrastruct. Res.* 22, 1968; 282-295.

Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Jama.* 2007 Feb 28; 297(8):813-9.

Edelman M, Fox AS, Alderman EM, Neal W, Shapiro A, Silver EJ, Spigland I, Suhrland M. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner city Bronx adolescents: prevalence, progression, and immune modifiers. *Cancer.* 1999 Aug 25; 87(4):184-9.

Fairley CK, Chen S, Ugoni A, Tabrizi SN, Forbes A, Garland SM. Human papillomavirus infection and its relationship to recent and distant sexual partners. *Obstet Gynecol*, 1994; 84(5):755-9..

Ferreccio C, Bratti MC, Sherman ME, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Burk RD, Hutchinson M, Alfaro M, Greenberg MD, Morales J, Rodriguez AC, Schussler J, Eklund C, Marshall G, Schiffman M. A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Sep; 12(9):815-23.

Ferris DG, Litaker M; ALTS Group. Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. *J Low Genit Tract Dis.* 2005 Jan; 9(1):29-35.

Ferris DG, Litaker MS; ASCUS/LSIL Triage Study (ALTS) Group. Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Dec; 191(6):1934-41.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase 2001; n°. 5. Lyon, IARC Press.

Fisher M, Rosenfeld W, Burk RD. Cervical human papillomavirus infection in suburban adolescents. *J Pediatr* 1991; 119: 821-5.

Flanders WD, Kleinbaum DG. Basic models for disease occurrence in epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1995 Feb; 24(1):1-7. Erratum in: *Int J Epidemiol* 1995 Dec; 24(6):1267.

Focchi J, Sakano CR, Sakano M, Martins NV, de Lima GR. Histologic meaning of the zone of colposcopic atypical transformation *Rev Paul Med*. 1988 Mar-Apr; 106(2):102-4.

Francis LJ, Wilcox C, Jones SH. A measure of psychological well-being .Study among 16- to 18-yr.-old students. *Psychol Rep*. 1999 Oct; 85(2):689-96.

Ford CA, Moscicki AB. Control of sexually transmitted diseases in adolescents: the clinician's role. *Adv Pediatr Infect Dis*. 1995; 10:263-305. Review.

Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*, 1999; 180(5): 1415-23.

Franco EL, Villa LL, Ruiz A, Costa MC. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *J. Infect. Dis.*, 1995; 172:756-63.

Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2001 Apr 3; 164(7):1017-25.

Frega A, Stentella P, De Ioris A, Piazzze JJ, Fambrini M, Marchionni M, Cosmi EV. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. *Cancer Lett*. 2003 Jul 10; 196(2):127-34.

Gall K, Pavicic D, Pavelic J, Audy-Jurkovic S, Pavelic K. PCR amplification of DNA from stained cytological smears. *J Clin Pathol*, 1993; 46:378-9.

Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis*, 2002; 186(4):462-9.

Gompel C. Cervical-vaginal smears: an unpopular test. *Presse Med*. 1998 Jun 6;27(20):971-3. Review.

Goodman JR, Greenwood, AM. Verrucae, a review. *Arch Dermatol & Syphilol*. 1934; 30:659- 671.

Greenberg J, Magder L, Aral S. Age at first coitus: a marker for risky sexual behavior in women. *Sex Transm Dis*. 1992; 19:331–334.

Grimes DA, Schulz KF. Clinical research in obstetrics and gynecology: a Baedeker for busy clinicians. *Obstet Gynecol Surv*. 2002 Sep;57(9 Suppl 3):S35-53. Review.

Gusmão S, Silveira RL. Apresentação de Trabalhos Monográficos de Conclusão de Curso. 7º ed. Revisada - Universidade Federal Fluminense - Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação. Redação do Trabalho Científico na Área Biomédica. Editora Revinter, 2000.

Gram IT, Macaluso M, Churchill J, Stalsberg H. *Trichomonas vaginalis* (TV) and human papillomavirus (HPV) infection and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade III. *Cancer Causes Control*. 1992 May; 3(3):231-6.

Green J, Berrington De Gonzalez A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer, M. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer*, 2003; 88(11):1713-20.

Greenberg J, Magder L, Aral S. Age at first coitus: a marker for risky sexual behavior in women. *Sex Transm Dis*. 1992; 19:331–334.

Gregory DZ. Improving adolescent health: Focus on HPV vaccine acceptance. *Journal of Adolescent Health*, Volume 37, Issue 6, Supplement 1, December 2005, p. S17-S2.

Guido R. Guidelines for screening and treatment of cervical disease in the adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004 Oct; 17(5):303-11. Review.

Harper DM, Longacre MR, Noll WW, Belloni DR, Cole BF. Factors affecting the detection rate of human papillomavirus. *Ann Fam Med*. 2003 Nov-Dec; 1(4):221-7.

Helt AM, Funk JO, Galloway DA. Inactivation of both the retinoblastoma tumor suppressor and p21 by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein is necessary to inhibit cell cycle arrest in human epithelial cells. *J Virol*, 2002 Oct; 76(20):10559-68.

Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, Britton RC, Gaitan E, Garcia M, Rawls WE. Invasive cervical cancer and smoking in Latin America. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989; 81:205-11.

Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, de Britton RC, Gaitán E, Montalván P, García M, Rawls WE. [The risk factors of invasive carcinoma of the cervix uteri in Latin America] *Bol Oficina Sanit Panam.* 1990 Jul;109(1):6-26.

Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92(6):464-74.

Hildesheim A, Gravitt P, Schiffman MH, Kurman RJ, Barnes W, Jones S. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sex Transm Dis*, 1993; 20(5):279-85.

Ho GYF, Kadish AS, Burk RD, Basu J, Palan PR, Mikhail M. Natural history of cervicovaginal Papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 1998a; 338:423-8.

Ho GYF; Kadish AS, Burk RD, Basu J, Palan PR; Mikhail M. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*, 1998b; 78:281-5.

Ho GYF, Burk RD, Klein S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1345-71.

Hoffman M, Cooper D, Carrara H, Rosenberg L, Kelly J, Stander I, Williamson Al, Denny L, Du Toit G, Shapiro S. Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. *Int J Epidemiol.* 2003 Aug; 32(4):573-7.

Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, Westenend PJ, Meijer CJ. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003 Dec 10; 107(5):811-6.

Holly EA, Petrakis NL, Friend NF, Sarles DL, Lee RE, Flander LB. Mutagenic mucus in the cervix of smokers. *J. Natl. Câncer Inst.*, 1986; 76:983-6.

Hosny I, Novak R, Zabel D, Dasu S, Fitzgibbon J, Agamanolis D. Papillomavirus infection and its pathologic correlate in sexually active adolescents. *Pediatric pathology* 1993; 13: 317-322.

Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127(8): 940-5.

Hunter J. A treatise on the venereal disease's. London, 1786. p. 250 apud Oriel, JD. Natural history of genital warts. *Brit J Vener Dis*. 1971; 47(1):1-13.

Husnjak K, Grace M, Magdic L, Pavelic K. Comparison of five different polymerase chain reaction methods for detection of human papillomavirus in cervical cell specimens. *J Virol Methods*, 2000; 88:125-34.

ICTV approved virus orders, families and genera. *Virus taxonomy*; 2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/fr-fst-a.htm>. Acessado em 20/01/07.

International Comittee of Medical Journal Editor - <http://www.icmje.org>. Acessado em 20/05/2007.

Jacobs MV, Zielinski D, Meijer CJ, Pol RP, Voorhorst FJ, de Schipper FA, Runsink AP, Snijders PJ, Walboomers JM. A simplified and reliable HPV testing of archival Papanicolaou-stained cervical smears: application to cervical smears from cancer patients starting with cytologically normal smears. *Br J Cancer*. 2000 Apr; 82(8):1421-6.

Jacobson DL, Peralta L, Graham NM, Zenilman J. Histologic development of cervical ectopy: relationship to reproductive hormones. *Sex Transm Dis*. 2000 May; 27(5):252-8. Review.

Jacobson DL, Peralta L, Farmer M, Graham NM, Wright TC, Zenilman J. Cervical ectopy and the transformation zone measured by computerized planimetry in adolescents. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999 Jul; 66(1):7-17.

Jamison JH, Kaplan DW, Hamman R, Eagar R, Beach R, Douglas Jr JM. Spectrum of genital human papillomavirus infection in a female adolescent population. *Sex. Transm. Dis.*, 1995; 22:236-43.

Jeng CJ, Ko ML, Ling QD, Shen J, Lin HW, Tzeng CR, Ho CM, Chien TY, Chen SC. Prevalence of cervical human papillomavirus in Taiwanese women. *Clin Invest Med*. 2005 Oct; 28(5):261-6.

Jeronimo J, Massad LS, Castle PE, Wacholder S, Schiffman M; National Institutes of Health (NIH)-American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) Research Group. Interobserver agreement in the evaluation of digitized cervical images. *Obstet Gynecol.* 2007 Oct; 110(4):833-40.

Kahn JA. An update on human papillomavirus infection and Papanicolaou smears in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2001 Aug; 13(4):303-9. Review.

_____. Maximizing the Potential Public Health Impact of HPV Vaccines: A Focus on Parents. *Journal of Adolescent Health*, Volume 40, Issue 2, February 2007, Pages 101-103.

Kahn JA, Bernstein DI. Human papillomavirus vaccines and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Oct; 17(5):476-82. Review.

Kahn JA, Goodman E, Slap GB, Huang B, Emans SJ. Intention to return for papanicolaou smears in adolescent girls and young women. *Pediatrics.* 2001 Aug; 108(2):333-41.

Kahn JA, Hillard PA. Human papillomavirus and cervical cytology in adolescents. *Adolesc Med Clin.* 2004 Jun; 15(2):301-21, IX. Review.

Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA. Mediators of the association between age of first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection. *Pediatrics* 2002; 109:5.

Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, Evander M, Gustavsson A, Bodén E, Rylander E, Wadell, G. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. *Sex. Transm. Dis.*, 1995; 22:119-27.

Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy DR, Meijer CL. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Feb; 10(2):101-6.

Kjaer SK, Svare EI, Worm AM, Walboomers JM, Meijer CJ, Van Den Brule AJ. Human papillomavirus infection in Danish female sex workers. Decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. *Sex Transm Dis.* 2000 Sep; 27(8):438-45.

Kligerman J. A assistência oncológica no SUS. *Rev Bras Cancerol*, 1998; 44:6-9.

Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *Jama*, 1989; 261:737-43.

Kotloff KL, Wasserman SS, Russ K, Shapiro S, Daniel R, Brown W. Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women. *Sex Transm Dis*, 1998; 25(5):243- 50.

Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med*, 1997; 102(5A):3-8.

Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, Derouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327:1272-8.

Kurman RJ, Malkasian GD, Sedlis A, Solomon D. From Papanicolaou to Bethesda: the rationale for a new clinical cytologic classification. *Obstet Gynecol* 1991; 77:779-82.

Lancaster EJ, Banach L, Lekalakala T, Mandiwana I. Carcinoma of the uterine cervix: results of Ka-Ngwane screening programme and comparison between the results obtained from urban and other unscreened rural communities. *East Afr Med J*. 1999 Feb; 76(2):101-4.

Lappa ST, Coleman MT, Moscicki AB. Managing sexually transmitted diseases in adolescents. *Prim Care*. 1998 Mar; 25(1):71-110. Review.

Lawrence S, Friedman J, Kahn AB, Middleman SL, Rosenthal & Gregory DZ. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: A Position Statement of the Society for Adolescent Medicine. *Journal of Adolescent Health* .October 2006 Volume 39, Issue(4) : 620-8.

Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah, KV Alonso, P. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001; 91:412–420.

Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Genital infection with human papillomavirus in adolescents. *Adv Ther*. 2005 May-Jun; 22(3):187-97. Review.

Ley C, Bauer HM, Reingold A, Schiffman MH, Chambers JC, Tashiro CJ, Manos M.M. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991; 83:997-1003.

Licht Die ansteckungsfähigkeit der warzen, *Ugesk. F. Laeger* 1984; 1: 368 apud Goodman JR, & Greenwood, AM. *Verrucae, a review. Arch. Dermatol & Syphilo*, 1934; 30:659-671.

Liu J, Rose B, Huang X, Liao G, Carter J, Wu X, Thompson C. Comparative analysis of characteristics of women with cervical cancer in high- versus low-incidence regions. *Gynecol Oncol*. 2004; 94(3):803-10.

Lorincz AT, Temple GF, Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1987 Oct; 79(4):671-7.

Lörincz AT. Hybrid Capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens: a tool for clinical management of equivocal Pap smears and for population screening. *J Obstet Gynaecol Res*. 1996 Dec; 22(6):629-36.

Lörincz AT. Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1996 Sep; 23(3):707-30. Review.

Marrazzo JM, Stine K, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Sep; 183(3):770-4. Review.

Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2002; 29(11):725-35.

Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, Wood TR, Kenney DL, Feng Q, Kiviat NB. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis*. 2006 Aug; 33(8):502-8.

Manos MM, Ting Y, Wright DK, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM. Use of polymerase chain reaction amplification for detection of genital papillomavirus. *Cancer Cells* 1989; 29:20–7.

Martinez J, Smith R, Farmer M, Resau J, Alger L, Gupta J et al. High prevalence of genital tract Papillomavirus infection in female adolescents. *Pediatrics* 1988; 82:604-608.

Mastrolorenzo A, Zuccati G. Sexually transmitted diseases in adolescents: clinico-epidemiologic findings. *Pediatr Med Chir*. 1999 Nov-Dec; 21(6):275-8. Review.

Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J, Krunfly C, Van Den Brule AJ, Meijer CJ, Munoz N, Herrero R. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study. *Sex Transm Dis*. 2003 Aug; 30(8):593-9.

Meekin GE, Sparrow MJ, Fenwicke RJ, Tobias M. Prevalence of genital human papillomavirus infection in Wellington women. *Genitourin Med.* 1992 Aug; 68(4):228-32.

Meisels A, Fortim R, Roy M. Condylomatous lesions of the cervix. Cytologic patterns. *Acta Cytol.* 1976; 20:505-509.

Melkert PW, Hopman E, Van Den, Brule AJ, Risse EK, Van Diest PJ, Bleker OP. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993; 53:919 –923.

Melnick JL. Papova virus group. *Science.* 1962; 135:1128-1130.

Meyer T, Stockfleth E. Classification of human papillomavirus. *N Engl J Med*, 2003; 348(20):2040-1.

Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, Meijer CJ, Arslan A, Munoz N; HPV Study Group HPV Study. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer.* 2002 Jul 29; 87(3):324-33.

Molano M, van den Brule AJ, Posso H, Weiderpass E, Ronderos M, Franceschi S, Meijer CJ, Arslan A, Munoz N; HPV Study Group. Low grade squamous intra-epithelial lesions and human papillomavirus infection in Colombian women. *Br J Cancer.* 2002 Dec 2; 87(12):1417-21.

Monsonego J. Cervical cancer prevention: the impact of HPV vaccination. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006 Mar; 34(3):189-201. Epub 2006 Mar 10. Review.

Moraes FA. Fatores associados à infecção clínica e subclínica do trato genital feminino pelo papilomavirus humano. Dissertação de Mestrado, UNICAMP, 1999.

Moreira ED Jr, Oliveira BG, Ferraz FM, Costa S, et al. Knowledge and attitudes about human papillomavirus, Pap smears, and cervical cancer among young women in Brazil: implications for health education and prevention. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 Mar-Apr; 16(2):599-603.

Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 2002; 359(9312):1085-92.

Morrison CS, Bright P, Blumenthal PD, Yacobson I, Kwok C, Zdenek S, Pan Z. Computerized planimetry versus clinical assessment for the measurement of cervical ectopia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001, 184:1170-6.

Moscicki AB. Cervical cytology screening in teens. *Curr Womens Health Rep*; 2003 Dec.3(6):433-7.

_____. Human papillomavirus infection in adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 1999; 46(4):783-807.

Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *Jama*, 2001; 285(23):2995-3002.

Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*, 1998; 132(2):277-84.

Moscicki AB. Cervical cytology screening in teens. *Curr Womens Health Rep*. 2003 Dec; 3(6):433-7. Review.

_____. Genital Human Papillomavirus Infections. *Adolesc Med*. 1990 Oct; 1(3):451-470.

_____. HPV infections in adolescents. *Dis Markers*. 2007; 23(4):229-34. Review.

_____. Human papilloma virus, papanicolaou smears, and the college female. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Feb; 52(1):163-77, IX. Review.

_____. Human papillomavirus infection in adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1999 Aug; 46(4):783-807. Review.

_____. Human papillomavirus infections. *Adv Pediatr*. 1992; 39:257-81. Review.

_____. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health*. 2005 Dec; 37(6 Suppl):S3-9. Review.

Moscicki AB, Broering J, Powell K, Klein J, Clayton L, Smith G, Boero S, Darragh TM, Brescia RJ, Palefsky J. Comparison between colposcopic, cytologic, and histologic findings in

women positive and negative for human papillomavirus DNA. *J Adolesc Health*. 1993 Mar; 14(2):74-9.

Moscicki AB, Hills N, Shiboski S. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *Jama* 2001; 285:2995–3002.

Moscicki AB, Ma Y, Holland C, Vermund SH. Cervical ectopy in adolescent girls with and without human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 2001 Mar 15; 183(6):865-70. Epub 2001 Feb 21.

Moscicki AB, Palefsky J, Gonzales J, Schoolnik GK. Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females: prevalence and risk factors. *Pediatr Res*. 1990 Nov; 28(5):507-13.

Moscicki AB, Palefsky JM, Gonzales J, Smith G, Schoolnik Gk. Colposcopic and histologic findings and human papillomavirus (HPV) DNA test variability in young women positive for HPV DNA. *J Infect Dis*. 1992 Nov; 166(5):951-7.

Moscicki AB, Winkler B, Irwin CE. Differences in biologic maturation, sexual behavior, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. *J Pediatr* 1989; 115:487–93.

Mougin C, Bernard B, Lab M. Biology of papillomavirus II infections. Their role in the carcinogenesis of the cervix *Ann Biol Clin (Paris)*. 1998 Jan-Feb; 56(1):21-8. Review.

Mount SL, Papillo JL. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern New England. *Pediatrics*. 1999 Mar; 103(3):539-45.

Mugrditchian D, Kantharaj K, Mertens TE, Smith GD, Van Dam CJ, Radhakrishnan KM. Sexually transmitted disease services in Madras: could their role in AIDS prevention be strengthened? *Indian J Public Health*. 1995 Jul-Sep; 39(3):93-9.

Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003; 348(6):518-27.

Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 2002; 359(9312):1093-101.

Murta EC, Lombardi W, Borges LS, De Souza MAH. Frequência da Infecção pelo Papilomavírus Humano em Mulheres com Ectopia Cervical. RBGO, 2001; 21 (8): 447-449, 2001.

National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. J Reprod Med, 1989; 34:778-9.

NCBI - National Center For Biotechnology Information. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acessado em 22 de agosto de 2006

Netto AR, Ribalta JCL, Focchi J, Baracat EC. Alternativas para o rastreamento do câncer do colo uterino. Femina, 2002; 30:693-8.

Niccolai LM, Ethier KA, Kershaw TS, Lewis JB, Meade CS, Ickovics JR. New sex partner acquisition and sexually transmitted disease risk among adolescent females. J Adolesc Health. 2004 Mar; 34(3):216-23.

Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJ. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. Lancet, 1999 Jul 3; 354(9172):20-5.

Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Genital human papillomavirus infection identification by molecular biology among asymptomatic women. Rev Saúde Pública, 2002; 36(1):95-100.

O'Keefe EJ, Gardner A, Currie MJ, Garland S, Tabrizi S, Bowden FJ. Prevalence of genital human papillomavirus DNA in a sample of senior school-aged women in the Australian Capital Territory. Sex Health 2006; 3(2):91-4.

Oliveira LH, Rosa ML, Pereira CR, Vasconcelos GA, Silva RA, Barrese TZ, Carvalho MO, Abi GM, Rodrigues EM, Cavalcanti SM. Human papillomavirus status and cervical abnormalities in women from public and private health care in Rio de Janeiro State, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2006 Sep-Oct; 48(5):279-85.

Orr DP, Langefeld CD, Katz BP, Caine VA, Dias P, Blythe M, Jones RB. Factors associated with condom use among sexually active female adolescents. J Pediatr. 1992 Feb; 120(1):311-7.

Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L. Barrier methods of contraception and the risk of cervical neoplasia. *Contraception*. 1989 Nov; 40(5):519-30. Review.

Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, Hundley RS, Zhao M, Apple RJ. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J Infect Dis*, 2001; 183(11):1554-64.

Piot P, Islam MQ. Sexually transmitted diseases in the 1990s. Global epidemiology and challenges for control. *Sex Transm Dis*. 1994 Mar-Apr; 21(2 Suppl): S7-13. Review.

Program for appropriate technology in health. Acessado em <http://www.path.org/> em 20/10 06.

Reagan JW, Siedemann IL, Saracusa Y. Cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of uterine cervix cancer. *Cancer* 1953; 6:224-7.

Reeves WC, Arosemena JR, Garcia M, De Lao SL. et al. Genital human papillomavirus infection in Panama City. *J Infect Dis*. 1989 Oct; 160(4):599-603.

Richardson AC, Lyon JB. The effect of condom use on squamous cell cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 909-13.

Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP, Kelsall G, Du Berger R, Ferenczy A, Coutlee F, Franco EL. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 May; 14(5):1149-56.

Richart R, Ludwig AS Jr. Alterations in chromosomes and DNA content in gynecologic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol*. 1969 Jun 15;104(4):463-71. Review.

Richart RM. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10:748-52.

Risser WL, Bortot AT, Benjamins LJ, Feldmann JM, Barratt MS, Eissa MA, Risser JM. The epidemiology of sexually transmitted infections in adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005 Jul; 16(3):160-7. Review.

Rocha-Zavaletta L, Yescasb G, Cruzb RM, Cruz-Taloniac F. Human papillomavirus infection and cervical ectopy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2004 Jun; 85:259–66.

Rodrigues AG, Mårdh PA, Pina-Vaz C, Martinez-De-Oliveira J, Da Fonseca, AF. Is the lack of concurrence of bacterial vaginosis and vaginal candidosis explained by the presence of bacterial amines? *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Aug; 181(2):367-70.

Roteli-Martins CM. Fatores associados à neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 e 3 em mulheres com alterações da colpocitologia e da colposcopia sugestivas de infecção por Papiloma Vírus Humano. Campinas, 1996. Tese de Mestrado - FCM/UNICAMP.

Rosenfeld WD, Vermund SH, Wentz SJ, Burk RD. High prevalence rate of human papillomavirus infection and association with abnormal papanicolaou smears in sexually active adolescents. *Am J Dis Child*. 1989 Dec; 143(12):1443-7.

Rosenfeld WD, Vermund SH, Wentz SJ, Burk RD. High prevalence rate of human papillomavirus infection and association with abnormal papanicolaou smears in sexually active adolescents. *Am J Dis Child*. 1989 Dec; 143(12):1443-7.

Rosenfeld WD. Sexually transmitted diseases in adolescents: update 1991. *Pediatr Ann*. 1991 Jun; 20(6):303-12. Review.

Roteli-Martins CM, Panetta K, Alves VAF, Siqueira SA, Syrjanen KJ, Derchain SFM. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1998; 77:678-82.

Roteli-Martins CM, Syrjänem KJ, Siqueira SAC, Derchain SFM. Flora microbiana vaginal em mulheres com infecção por Papilomavírus humano e neoplasia intra-epitelial cervical. *Gynaecia*, 1997b; 3:4-9.

Rousseau MC, Villa LL, Costa MC, Abrahamowicz M, Rohan TE, Franco E. Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytologic abnormalities. *Sex Transm Dis*, 2003; 30(7):581-7.

Roye CF. Abnormal cervical cytology in adolescents: a literature review. *J Adolesc Health*. 1992 Dec; 13(8):643-50. Review.

Rughooputh S, Greenwell P. *Trichomonas vaginalis*: paradigm of a successful sexually transmitted organism. *Br J Biomed Sci*. 2005; 62(4):193-200. Review.

Rupp R, Susan L, Rosenthal & Amy B. Middleman Vaccination: An Opportunity to Enhance Early Adolescent Preventative Services. *Journal of Adolescent Health*, Volume 39, Issue 4, October 2006, Pages 461-464.

Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, Sternberg M, Sawyer MK, Swan D, Papp JR, Black CM, Unger ER. Association of *Chlamydia trachomatis* with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol*. 2005 Oct 1; 162(7):668-75.

Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ*. 2001; 79(10):954-62. Epub 2001 Nov 1. Review.

Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, Goldie SJ, Harper DM, Kinney W, Moscicki AB, Noller KL, Wheeler CM, Ades T, Andrews KS, Doroshenk MK, Kahn KG, Schmidt C, Shafey O, Smith RA, Partridge EE. Gynecologic Cancer Advisory Group, Garcia F. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007 Jan-Feb; 57(1):7-28. Review.

Saslow D, Wheeler CM. Human papillomavirus vaccines: who will pay, who will receive, when to administer? *Ethn Dis*. 2007 Spring; 17(2 Suppl 2):S2-8-13.

Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Câncer*, 1995 Nov 15; 76(10 Suppl):1888-901. Review.

Schiffman MH. New epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Sep 20;87(18):1345-7.

Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127(8):930-4.

Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003; (31):14-9.

Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *Jama*, 2001; 286(24):3106-14.

Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, Lorincz A, Dalby DM, Janjusevic V, Keller JL. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ*. 2000 Sep 5; 163(5):503-8.

Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, Juliar BE, Batteiger BE, Qadadri B, Brown DR. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006 Feb; 160(2):151-6.

Shew ML, Fortenberry JD, Miles P, Amortegui AJ. Interval between menarche and first sexual intercourse, related to risk of human papillomavirus infection. *J Pediatr* 1994; 125:661-6.

Scott DR, Hagmar B, Maddox P, Hjerpe A, Dillner J, Cuzick J, Sherman ME, Stoler MH, Kurman RJ, Kiviat NB, Manos MM, Schiffman M. Use of human papillomavirus DNA testing to compare equivocal cervical cytologic interpretations in the United States, Scandinavia, and the United Kingdom. *Cancer*. 2002 Feb; 25; 96(1):14-20.

Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S. Incidence, clearance and predictors of human Papillomavirus infection in women. *CMAJ*, 2003; 168:421-5.

Simsir A, Brooks S, Cochran L, Bourquin P, Loffe OB. Cervicovaginal smear abnormalities in sexually active adolescents. Implications for management. *Acta Cytol*, 2002; 46(2):271-6.

Slattery ML, Overall Jr JC, Abbott TM, French TK, Robison LM, Gardner J. Sexual activity, contraception, genital infections, and cervical cancer: support for a sexually transmitted disease hypothesis. *Am J Epidemiol* 1989; 130:248-58.

Soares VL, De Mesquita AM, Cavalcante FG, Silva ZP, Hora V, Diedrich T, De Carvalho Silva P, De Melo PG, Dacal AR, De Carvalho EM, Feldmeier H. Sexually transmitted infections in a female population in rural north-east Brazil: prevalence, morbidity and risk factors. *Trop Med Int Health*. 2003 Jul; 8(7):595-603.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama* 2002; 287:2114-9.

Souza EP. Epidemiologia da infecção genital por HPV e anormalidades na citologia cervical em mulheres jovens brasileiras. Dissertação de Mestrado, UNICAMP, 2004.

Stafl A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*, 1991; 77:313-4.

Stewart DE, Gagliardi A, Johnston M, Howlett RO, Barata PO, Lewis NO, Oliver T, May V. Self-collected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: a systematic review. *J. Obstet Gynaecol Can*. 2007 Oct; 29(10):817-28.

Stoian M, Repanovici R, Cornitescu F. Clinical and epidemiological correlations between the infection with HPV 16 and HPV 18 and female cervical lesions. *Rom J Virol*. 1995 Jul-Dec; 46(3-4):161-70.

Stoler MH. Cervical cancer screening in the HPV era: What is the standard of care? Program and abstracts of Pathology Today. American Society for Clinical Pathology 2005. Annual Meeting; October 8-11, 2005; Seattle, Washington. Session SP 20.

Stoler MH. Human papillomavirus biology and cervical neoplasia: implications for diagnostic criteria and testing. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Aug; 127(8):935-9.

Sukvirach S, Smith JS, Tunsakul S, Munoz N, Kesararat V, Opasatian O, Chichareon S, Kaenploy V, Ashley R, Meijer CJ, Snijders PJ, Coursaget P, Franceschi S, Herrero R. Population-based human papillomavirus prevalence in Lampang and Songkla, Thailand. *J Infect Dis*. 2003 Apr 15; 187(8):1246-56.

Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Moi H, Christensen RB, Meijer CJ, Walboomers JM, van den Brule AJ. Risk factors for HPV infection in women from sexually transmitted disease clinics: comparison between two areas with different cervical cancer incidence. *Int J Cancer*. 1998 Jan 5; 75(1):1-8.

Syrjänen K, Syrjänen S. Epidemiology of human papilloma virus infections and genital neoplasia. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1990; 69:7-17.

Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Human papillomavirus (HPV) typing as an adjunct to cervical cancer screening. *Cytopathology*. 1999 Feb;10(1):8-15. Review.

Syrjänen KJ. Epidemiology of human papillomavirus infections and their associations with genital squamous cell cancer. *APMIS*, 1989; 97:957 – 970.

Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR, Markowitz L, Unger ER. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis*. 2004 Jan 1; 189(1):46-50.

Toon PG, Arrand JR, Wilson LP, Sharp DS. Human papillomavirus infection of the uterine cervix of women without cytological signs of neoplasia. *Br Med J* 1986; 293:1261–1264.

Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Clifford GM, Smith JS, Lazcano-Ponce E, Sukvirach S, Shin HR, De Sanjose S, Molano M, Matos E, Ferreccio C, Anh PT, Thomas JO, Meijer CJ. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Feb; 15(2):326-33.

Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJ, Meijer CJ, Thomas JO, Hoang Anh PT, Ferreccio C, Matos E, Posso H, De Sanjose S, Shin HR, Sukvirach S, Lazcano-Ponce E, Ronco G, Rajkumar R, Qiao YL, Munoz N, Franceschi S. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Nov; 15(11):2148-53.

Van Den Brule AJ, Pol R, Fransen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snijders PJ. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol*, 2002; 40(3):779-87.

Van Doorn LJ, Quint W, Kleter B, Molijn A, Colau B, Martin MT, Kravang-In, Torrez-Martinez N, Peyton CL, Wheeler CM. Genotyping of human papillomavirus in liquid cytology cervical specimens by the PGMY line blot assay and the SPF(10) line probe assay. *J Clin Microbiol.* 2002 Mar; 40(3):979-83.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*, 1999; 189(1):12-9.

Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, Jakob C, Roy M. Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2003 Jan; 101(1):175-7.

Watts DH, Fazzari M, Minkoff H, Hillier SL, Sha B, Glesby M, Levine Am, Burk R, Palefsky JM, Moxley M, Ahdieh-Grant L, Strickler HD. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *J Infect Dis.* 2005 Apr 1; 191(7):1129-39.

L

Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D. Neoplasia of the cervix uteri and contraception: a possible adverse effect of the pill. *Lancet.* 1983 Oct 22; 2(8356):930-4.

Viikki M, Pukkala E, Nieminen P, Hakama M. Gynaecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia. *Acta Oncol.* 2000; 39(1):71-5.

Villa LL, Franco EL. Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Mar 1; 81(5):332-40.

Waelsch L. Übertragungsversuche mit spitzem kondylom. *Arch F. Dermat U Syph.* 1918; 124:625-646.

Wheeler CM, Parmenter CA, Hunt WC, Becker TM, Greer CE, Hildesheim A. Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico student health center. *Sex Transm Dis.* 1993; 20(5):286-9.

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(3):218-26.

Winkelstein WJ. Smoking and cervical cancer – Current status: a review. *J. Epidemiol.*, 1990; 131:945-58.

Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior, P. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2001; 357(9271):1831-6.

Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EL. Consensus Statement of American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Jama* 2002; 287:2120-9.

Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon, D. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct; 197 (4):346-55.

Yanikkerem E, Acar H, Elem E. Withdrawal users' perceptions of and experience with contraceptive methods in Manisa, Turkey. *Midwifery.* 2006 Sep; 22(3):274-84.

Zambelli EF. Detecção de infecção genital por papilomavírus humano e anormalidades citológicas em mulheres jovens de baixo risco para doenças sexualmente transmissíveis. Dissertação de Mestrado, UNICAMP, 2002.

Zaninetti P, Franceschi S, Baccolo M, Bonazzi B, Gottardi G, Serraino D. Characteristics of women under 20 with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Epidemiol.* 1986 Dec; 15(4):477-82.

Zhang ZF, Graham S, Yu SZ, Marshall J, Zielezny M, Chen YX, Sun M, Tang SL, Liao CS, Xu JL. *Trichomonas vaginalis* and cervical cancer. A prospective study in China. *Ann Epidemiol.* 1995 Jul; 5(4):325-32.

zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*, 1974; 13:650-656.

zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977; 78:1-30. Review.

8 APÊNDICES

APÊNDICE 1: Prevalência da infecção pelo HPV observada em estudos conduzidos em diferentes populações

Nº	Referência (Autor/ano)	Local de recrutamento	Método de <i>screening</i>	Prevalência de infecção por HPV (%)	Idade (anos)
01	Martinez et al., 1988 (EUA)	Clínica de adolescentes	S. Blot	13	13 – 19
02	Moscieki et al., 1990 (EUA)	Clínica de adolescentes e planejamento familiar	S. Blot	15	13 – 19
03	Jamison et al., 1995 (EUA)	Clínica de adolescentes	Hibridização	16	12 – 18
04	Tarwoski et al., 2004 (EUA)	Clinica de adolescentes	PCR	64	12 – 19
05	Rosenfeld et al., 1989 (EUA)	Clínica de adolescentes	S. Blot	38	13 – 21
06	Sellors et al., 2000 (Canadá)	Unidades de Saúde	PCR	19,4	20 – 24
07	Melkert et al., 1993 (Holanda)	Unidades de Saúde	PCR (GP 5+/6+)*	20,8	20 – 24
08	Burk et al., 1996 b (EUA)	Unidades de Saúde	S. Blot	33,6	<25a.
09	Jacobs et al., 2000 (Holanda)	População	PCR (GP 5+16+)	17	20 – 24
10	Bauer et al., 1991 (EUA)	Unidades de Saúde	PCR (My09/11)*	33	Média 22,9

* Grupo de *primers* iniciadores.

APÊNDICE 1 : (Continuação)

Nº	Referência (Autor/ano)	Local de recrutamento	Método de <i>screening</i>	Prevalência de infecção por HPV (%)	Idade (anos)
11	Kotloff et al., 1998 (EUA)	Unidades de Saúde	PCR (My09/11)	35	Média 22,5
12	Sukvirach et al., 2003 (Tailândia)	População	PCR (GP 5+/6+)	10.6	<25a.
13	Pham et al., 2003 (Vietnã)	Unidades de Saúde	PCR (GP 5+/6+)	22,3	<25a.
14	De Sanjosé., 2003 (Barcelona)	População	PCR (GP 5+/6+)	3	<25a.
15	Brown et al., 2002 (EUA)	Clínica de D.S.T.	PCR (GP/My)	49.2	Média 28.1
16	Peyton et al., 2001 (EUA)	Unidades de Saúde	PCR (My 09/11)	50.5 44.8	18 à 22 23 à 27
17	Rousseau et al., 2001 (Brasil)	Unidades de Saúde	PCR (My 09/11)	20.8	<25a.
18	Muñoz et al., 1996 (Brasil)	Unidades de Saúde	PCR (GP 5+/6+)	25	≤ 29
19	Shin et al., 2003 (Coréia do Sul)	População	PCR (GP 5+/6+)	28,6	< 25
20	Lazcano-Ponce et al., 2001 (México)	População	PCR (My 09/11)	16,7	< 25
21	Nonnenmacker et al., 2002 (Brasil)	Unidades de Saúde	PCR (My 09/11) e/ou CH II	11,9	< 24
22	Jacobson et al., 2000 (EUA)	Clínica de DST	PCR e CH II	90%	11,20

APÊNDICE 1 (Continuação)

Nº	Referência (Autor/ano)	Local de recrutamento	Método de <i>screening</i>	Prevalência de infecção por HPV (%)	Idade (anos)
23	Brown et al., 2000 (EUA)	Unidades de Saúde	PCR (My 09/11)	45,3	14 – 17
24	Fisher et al., 1991 (EUA)	Clínica de adolescentes	S. Blot	32%	16 – 20
25	Frega et al., 2003 (Itália)	Clínica Universitária	PCR	53,8%	11 - 21
26	Hildesheim., 1993 (EUA)	Unidades de Saúde	PCR	33,7	Média 26a.
27	Bauer et al., 1993 (EUA)	Unidades de Saúde	PCR	32	16 – 24
28	Matos et al., 2003 (Argentina)	População	PCR (GP 5+/6+)	25	< 25
29	Dunne et al., 2007 (EUA)	População	PCR (My 09/11)	24,5 44,8	14 – 19 20 – 24
30	Wheller et al 1993 (EUA)	Hospital Universitário	PCR	43 48	18 – 20 21 – 25
31	Woodman et al 2001 (Inglaterra)	Centro de Aconselhamento	PCR (GP 5+/6+)	44	15 – 19
32	Syrjäneen et al., 1989 (Finlândia)	População	CTO	3	22
33	Richardson et al., 2000 (Canadá)	Clínica Universitária	PCR (My 09/11)	22 24,5 20	< 19 20 – 21 22 – 23
34	Ronco et al., 2004 (Itália)	População	PCR (GP 5+/6+)	13	25 – 30
35	Herrero et al., 2000 (Costa Rica)	População	PCR (My 09/11)	20	< 25

APÊNDICE 1 (Continuação)

Nº	Referência (Autor/ano)	Local de recrutamento	Método de <i>screening</i>	Prevalência de infecção por HPV (%)	Idade (anos)
36	Sanches et al., 2002 (México)	Estudantes universitárias	CH II	13	16 – 20
37	O’Keefe et al., 2006 (Austrália)	Estudantes	PCR	11,2	16 – 19
38	Ferrecio et al., 2004 (Costa Rica)	População	PCR (GP 5+/6+)	22,4	< 25
39	Meekin et al., 1992 (N.Zelândia)	População	Hibridização	11,9	20 – 24

9. ANEXOS

Anexo 1: Carta da Secretaria de Estado de Educação



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE EDUCAÇÃO
SUBSECRETARIA ADJUNTA DE PLANEJAMENTO, CONTROLE E INTEGRAÇÃO DA REDE PÚBLICA

OFÍCIO SUCIR nº 223

Rio de Janeiro, 31 de agosto de 2004.

Para: Diretores das Escolas da Coordenadoria Regional Metropolitana VIII

Assunto: Autorização para realização de pesquisa

Sr(a) Diretor (a),

A Universidade Federal Fluminense, através do Instituto da Saúde da Comunidade, e a Fundação Municipal de Saúde de Niterói, realizarão uma pesquisa objetivando traçar um diagnóstico de Saúde dos adolescentes matriculados em escolas da rede estadual e residindo no município de Niterói. Na primeira etapa do estudo, foram selecionadas todas as escolas do bairro Fonseca com mais de 50 alunos.

Dessa forma, autorizo, de acordo com a lei vigente, a entrada dos pesquisadores nas escolas da nossa rede estadual pertencentes à Coordenadoria Regional da Região Metropolitana VIII, para implementarem a segunda fase da referente pesquisa.

Atenciosamente,

Marina Esteves

Subsecretária Adjunta de Planejamento Controle e Integração da Rede



Anexo 2A. Carta do Colégio Estadual Aurelino Leal



**GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE EDUCAÇÃO
COORDENADORIA REGIONAL METROPOLITANA VIII
COLÉGIO ESTADUAL AURELINO LEAL**

Rua Presidente Pedreira, 79 - Ingá - Niterói - RJ
CEP: 24210-470 - Telefax: 2717-2802 / 2621-6529
U.A. 183183 - Email: cealnit@ig.com.br

Niterói, 05 de maio de 2006.

DECLARAÇÃO

Declaramos que a Dra. Maria Diva Lima Ferreira no ano letivo de 2005 ministrou palestras sobre A PREVENÇÃO DE HPV alertando nossas jovens para cuidar-se.

Informamos que se matricularam no ano de 2005 pela parte da manhã no Ensino Médio 470 alunas e assistiram à palestra 430 alunas. No ensino fundamental, no turno vespertino, matricularam-se 426 alunas e assistiram 140. No curso noturno tínhamos um número de 183 alunas e participam da palestra 100 alunas.

Assinatura manuscrita de Ana Maria Junger F. Antunes.
Ana Maria Junger F. Antunes
Diretor Adjunto
Matrícula 159410-0

Anexo 2B. Carta do Colégio Estadual Cizínio Soares Pinto

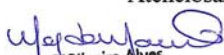


GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE EDUCAÇÃO
COORDENADORIA REGIONAL - METROPOLITANA VIII
COLÉGIO ESTADUAL CIZÍNIO SOARES PINTO
Av. Pres. Roosevelt, 02 - São Francisco - Niterói - RJ Tel. (fax): 2611 5516

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que *Dra. Maria Diva Lima* realizou 05 palestras nesta escola, para as quais convidou alunas do curso diurno e noturno, num total de 398, cadastradas pelo censo 2005.

Atenciosamente


Magda Maria D'Oliveira Alves
Diretor Geral
Mat. 247657-0
C. E. Cizínio Soares Pinto

Anexo 2C. Carta do Colégio Estadual Manuel de Abreu



Estado do Rio de Janeiro
Secretaria de Estado de Educação
Coordenadoria Regional da Região Metropolitana VIII
COLÉGIO ESTADUAL MANUEL DE ABREU
ATO DE CRIAÇÃO: DECRETO Nº 7987/62 – PUBLICAÇÃO: D.O. de 02/03/62
Rua Lopes Trovão, 287 – A - Icarai - Niterói - RJ
Tel.(21) 271-14348 Tel./FAX:(21) 2612-1956
E-mail: colmabreu@ig.com.br

Of.12/06

Niterói, 31 de maio de 2006.

Do Colégio Estadual Manuel de Abreu

Para a UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE – Niterói

Informamos que a Professora MARIA DIVA LIMA ministrou, nesta Unidade Escolar, 01 (uma) palestra no turno da manhã, 01 (uma) palestra no turno da tarde e 02 (duas) palestras no turno da noite.

A palestrante se apresentou no mês de agosto/05, por ocasião da Feira de Integração do Colégio.

Conforme o CENSO ESCOLAR DE 2005, havia matriculados :

- 1º turno (manhã) – 707 alunos
- 2º turno (tarde) – 721 alunos
- 3º turno (noite) – 742 alunos

Atenciosamente,


Vera Lucia Pontes Aceti
Diretora
Matr. 075.832-6
C.E.Manuel de Abreu

Anexo 2D. Carta do Colégio Estadual Baltazar Bernardino

Rua Mariz e Barros, 444 - Tel.: 2710-3907

Santa Rosa - Niterói



Secretaria de Estado de Educação
Coordenadoria Regional da Região Metropolitana VIII
Colégio Estadual Baltazar Bernardino – U.A. 183194
Rua Mariz e Barros, 444 – Santa Rosa – Niterói
CEP 24220-121 - Telefone: 2710-3907 - Fax: 2710-0609

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que a Dra. MARIA DIVA LIMA proferiu 05 palestras nesta Unidade Escolar, abaixo listadas:

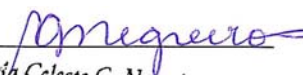
1º Turno: para 01 turma

2º Turno: para 02 turmas

3º Turno: para 05 turmas

Conforme o Censo Escolar de 2005, havia matriculados no 1º turno 328, no 2º turno 85 e no 3º turno 432 alunas.

Niterói, 31 de maio de 2006



Maria Celeste G. Negreiros
Diretora Adjunta
Matr.: 502908-7

Anexo 3: Termo de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Universidade Federal Fluminense

Departamento Materno Infantil

Disciplina: Ginecologia

Título do projeto: Prevalência de HPV e Fatores de risco associados à sua infecção em Adolescentes e mulheres jovens de 14 a 26 anos estudantes de escolas públicas de Niterói.

Responsável pelo projeto: Maria Diva Paz de Lima Ferreira – Tel. Contato: (21) 9972-4240

Orientadora: Maria Luiza Garcia Rosa

Autorização para pesquisa

Nomedo paciente:_____

Idade:_____anos R.G._____

Declaro para os devidos fins, que tenho pleno conhecimento sobre o conteúdo desta pesquisa a qual tem como objetivo , avaliar a presença de doenças causadas pelo vírus HPV. Estou ciente de que serei submetida a exame ginecológico completo com realização de exame preventivo do Câncer e colposcopia, e caso seja encontrada alguma área suspeita, aceito ser submetida a biópsia do colo uterino para que eu possa ser beneficiada com diagnóstico e tratamento adequado. Declaro ainda ter conhecimento de que receberei esclarecimentos sobre qualquer dúvida acerca dos procedimentos a serem realizados e que posso retirar o meu consentimento, deixando de participar do estudo em qualquer momento sem que isto traga prejuízo à continuação do meu tratamento. Tenho também plena ciência de que todas informações fornecidas por mim, durante o preenchimento do questionário ou em entrevista serão mantidas em caráter confidencial, preservando assim totalmente a minha privacidade.

Niterói, ____de ____de ____

Assinatura do responsável por obter o consentimento

Assinatura do () paciente ou do seu () responsável legal

Testemunha:

Anexo 4- Questionário

Toda informação aqui obtida será confidencial. Este questionário será armazenado em arquivos fechados. Seu número de identificação será a única conexão à informação coletada.

01. Nome:	
02. Endereço: - _____	
03. Telefone de contato:	
05. Identidade:	06. CPF
07. Data de nascimento: __ / __ / ____	DNASC: __ / __ / __ ____
08. Data da entrevista: __ / __ / ____	DENT: __ / __ / __ __
09. Qual a sua idade (em anos)? __	IDADE: __
10. Estado civil? (1) Solteira (2) Casada ou com companheiro fixo há pelo menos 1 ano (3) Com companheiro há menos de 1 ano (4) Divorciada/desquitada (5) Separada (6) Viúva (777) Não sei responder (888) Não quero responder	ESTMARIT: _
11. Ocupação? _ _ _ _ _ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	OCUP: _ _
12. Cor de pele? (1) branca (2) negra (3) mulata (4) amarela (777) Não sei responder (888) Não quero responder	COR: _
13. Em qual série você está? (1) Ensino Fundamental: _ _ _ _ (2) Ensino Médio: _ _ _ _ (3) Superior/Pós _ _ _ _ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	ESCOLAR: _ _

14. Quantos anos de estudo você tem? __ __ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	ESCOLAR: __ —
15. Número de pessoas que residem na casa em que você mora? __ __ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	PCASA: __ __
16. Quantos cômodos tem a casa que você mora (considere apenas os cômodos cobertos e com paredes) ? __ __ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	CCASA: __ __
17. Renda bruta familiar? _ _ _ _ _ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	RENDA: __ __ _ _ _ _ _
18. Você já tentou ou experimentou fumar cigarros, mesmo dando uma ou duas "baforada"? (1) Sim (2) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	FUMO: __
19. Quantos anos você tinha quando você experimentou seu primeiro cigarros? (1) 11 anos ou menos (2) 12 anos (3) 13 anos (4) 14 anos (5) 15 anos ou mais (777) Não sei responder (888) Não quero responder	TFUMO1: __
20. Durante os últimos 30 dias (1 mês), em quantos dias você fumou cigarros? (1) nunca fumei cigarros (2) nenhum dia (3) 1 a 2 dias (4) 3 a 5 dias (5) 6 a 9 dias (6) 10 a 19 dias (7) 20 a 29 dias (8) todos os 30 dias (777) Não sei responder (888) Não quero responder	TFUMO2: __

Continuação do Anexo 4

21. Durante os últimos 30 dias (1 mês), nos dias em que você fumou, quantos cigarros você utilizou? (1) Eu não fumei cigarros nos últimos trinta dias (1 mês) (2) Menos de 1 cigarro por dia. (3) 1 cigarro por dia (4) 2 ou 5 cigarros por dia (5) 6 ou 10 cigarros por dia (6) 11 ou 20 cigarros por dia (7) Mais de 20 cigarros por dia (777) Não sei responder (888) Não quero responder	QFUMO1: _
22. Onde normalmente você fuma? (Selecione somente uma resposta) (1) Eu nunca fumei cigarros (2) Em casa (3) Na escola (4) No trabalho (5) Na casa de amigos (6) Em eventos sociais (7) Em espaços públicos (Ex. parques, shopping) (8) outros (777) Não sei responder (888) Não quero responder	LFUMO1: _
23. Você alguma vez fumou ou sentiu necessidade de fumar assim que acordou? (1) Eu nunca fumei cigarros (2) Não fumo mais cigarros (3) Não, nunca fumei ou senti vontade de fumar ao acordar, de manhã. (4) Sim. Algumas vezes senti vontade de fumar ou fumei assim que acordei, de manhã. (5) Sim. Sempre vezes sento vontade de fumar e fumo assim que acordo, de manhã. (777) Não sei responder (888) Não quero responder	MAFUMO: _

Continuação do Anexo 4

24. Durante os últimos 7 dias, quantas pessoas fumaram na sua casa, em sua presença. (1) 0 (2) 1 ou 2 (3) 3 ou 4 (4) 5 ou 6 (5) 7 (777) Não sei responder (888) Não quero responder	PEFUMO: _
25. Durante os últimos 7 dias, quantos dias as pessoas fumaram na sua casa, em sua presença. (1) 0 (2) 1 ou 2 (3) 3 ou 4 (4) 5 ou 6 (5) 7 (777) Não sei responder (888) Não quero responder	PEFUMO2: _
26. Você quer parar de fumar agora? (1) Eu nunca fumei cigarros (2) Eu não estou mais fumando (3) Sim (4) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	PAFUMO1: _
27. Durante o último ano você tentou parar de fumar cigarros? (1) Eu não fumo cigarros (2) Eu não fumei durante o último ano (3) Sim (4) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	PAFUMO2: _
28. Há quanto tempo você parou de fumar? (1) Eu não fumo cigarros (2) Eu não parei de fumar (3) 1 a 3 meses (4) 4 a 5 meses (5) 6 meses a um ano (6) mais de um ano a 2 anos (7) mais de 2 anos (777) Não sei responder (888) Não quero responder	PFUMA3: _
29. Quantos anos você tinha quando ficou menstruada pela primeira vez? _ _ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	MENARCA: _ _

Continuação do Anexo 4

30. Qual é o intervalo entre as menstruações? __ __ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	CMENST: _
31. Você usa absorvente interno (OB, tampax...)? (1) Uso regularmente (2) Uso as vezes (3) Experimentei, mas não uso (4) Nunca usei (777) Não sei responder (888) Não quero responder	ABINTER: _
32. Você já teve relação sexual com uma pessoa do sexo oposto, ou do mesmo sexo? (1) Sim (2) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	RELSEXOP: _
33. Qual era a sua idade quando você teve a sua primeira relação sexual? (1) Nunca tive relação sexual (2) 11 anos ou menos (3) 12 anos (4) 13 anos (5) 14 anos (6) 15 anos (7) 16 anos (8) 17 anos ou mais (777) Não sei responder (888) Não quero responder	SEXARCA: __
34. Ao longo da vida, com quantas pessoas você teve relações sexuais? (1) Nunca tive relação sexual (2) 1 pessoa (3) 2 pessoas (4) 3 pessoas (5) 4 pessoas (6) 5 pessoas (7) 6 pessoas ou mais (777) Não sei responder (888) Não quero responder	NPARC1: _
35. Durante os últimos 3 meses, com quantas pessoas você teve relações sexuais? (1) Nunca tive relação sexual (2) 1 pessoa (3) 2 pessoas (4) 3 pessoas (5) 4 pessoas (6) 5 pessoas (7) 6 pessoas ou mais (8) tive relação, não nos últimos 3 meses (777) Não sei responder (888) Não quero responder	NPARC2: _

Continuação do Anexo 4

36. Com quantas pessoas o seu atual parceiro (a) já teve relações sexuais?	NPARC3: _
(1) Não sei informar (3) 2 pessoas (5) 4 pessoas (7) 6 pessoas ou mais (888) Não quero responder	(2) 1 pessoa (4) 3 pessoas (6) 5 pessoas
37. Você usou bebida alcoólica ou drogas antes de ter relação sexual?	ÁLCOOL: _
(1) Sim (777) Não sei responder (888) Não quero responder	(2) Não
38. Na última vez que você teve relação sexual, você ou seu parceiro(a) usou camisinha?	CAMIS: _
(1) Nunca tive relação sexual (3) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	(2) Sim
39. Na última vez que você teve relação sexual, qual método você ou seu parceiro(a) usou para prevenção de gravidez?	MCONTRA: _
(1) Nunca tive relação sexual (3) Anticoncepcional injetável (5) Diafragma; (7) DIU/Mirena; (9) Tabela (11) Outro: _____ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	(2) Anticoncepcional oral (4) Condon (camisinha) (6) "Camisinha" feminina; (8) Cirúrgico (LT) (10) Não utilizo nenhum
40. Já esteve grávida alguma vez?	GRAV1: _
(1) Sim (777) Não sei responder (888) Não quero responder	(2) Não
41. Se sim, quantas vezes você ficou grávida?	GESTA: _
(1) Nenhuma vez (3) 2 vezes (777) Não sei responder (888) Não quero responder	(2) 1 vez

Continuação do Anexo 4

42. Que idade tinha na primeira gestação? __ __ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	GESTAID: _
43. Já teve algum aborto? (1) Sim (2) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	ABO1: _
44. Se sim, quantos __ __ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	QBO: _ _
45. Você alguma vez já realizou o exame preventivo de colo uterino? (1) Sim (2) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	CP1: _
46. Se sim, qual a data do último exame? ____ / ____ (mês/anos) (777) Não sei responder (888) Não quero responder	DATCP: _ _ / _ _
47. Alguma vez, você precisou fazer algum tratamento ginecológico? (1) Sim (2) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	TRATGIN1: _
48. Alguma vez, o tratamento foi com creme vaginal ou comprimidos (1) Sim (2) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	TRATGIN2: _
49. Alguma vez, o tratamento foi com biópsia, cauterização ou cirurgia (1) Sim (2) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	TRATGIN3: _

50. Algum médico já detectou presença de infecção vaginal e/ou cervical?	INFEC1: _
(1) Sim (777) Não sei responder (888) Não quero responder	(2) Não
51. Algum médico te disse que você estava ou está com alguma doença sexualmente transmissível?	INFEC2: _
(1) Sim (777) Não sei responder (888) Não quero responder	(2) Não
52. Se sim, diga qual(is) dessas doenças, disseram que você tinha ou tem: ☐ Condiloma acuminado/papilomavírus (verrugas genitais) ☐ AIDS/ HIV positiva ☐ Sífilis ☐ Gonorréia ☐ Candidíase genital ☐ Clamídia genital ☐ Herpes genital ☐ Tricomonas ☐ Hepatite B Outra, qual?: _____ (777) Não sei responder (888) Não quero responder COND1: _ HIV1: _ SIFILIS1: _ GONO1: _ CANDIDA1: _ CLAMIDIA1: _ HERPES1: _ TRIC1:_ HPTB1:_ OUTDST1: _	
53. Seu marido ou algum companheiro(a) já teve ou tem alguma doença sexualmente transmissível?	INFEC3: _
(1) Sim (777) Não sei responder (888) Não quero responder	(2) Não
54. Se sim, diga qual(is) doenças ele(a) teve ou tem: ☐ Condiloma acuminado/papilomavírus (verrugas genitais) ☐ AIDS/ HIV positiva ☐ Sífilis ☐ Gonorréia ☐ Candidíase genital ☐ Clamídia genital ☐ Herpes genital ☐ Tricomonas ☐ Hepatite B Outra, qual?: _____ (777) Não sei responder (888) Não quero responder COND2: _ HIV2: _ SIFILIS2: _ GONO2: _ CANDIDA2: _ CLAMIDIA2: _ HERPES2: _ TRIC2:_ HPTB2:_ OUTDST2: _	

55. Você já teve ou tem algum problemas de saúde? (1) Sim (2) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	SAÚDE1: _
56. Se sim, diga qual(is) desses problemas você tem ou teve: () Doença cardiovascular (HAS, DIC) () Lesões pré-invasivas de colo de útero () Doença endócrino-metabólica (diabetes) () Doença Respiratória (asma, dpoc) () Doença psiquiátrica (depressão) () Câncer ginecológico () Outro tipo de câncer () AIDS(HIV positivo) (777) Não sei responder (888) Não quero responder	HFDCV: _ HFLPCU: _ HFDEM: _ HFDR: _ HFDP: _ HFCAG: _ HFC: _ HFAIDS: _
57. Se sim, você faz algum tipo de tratamento para o este problema de saúde? (1) Sim (2) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	TRATPS1: _
58. Se sim, qual o tratamento? <i>(Utilizar o verso da folha se necessário)</i> _____ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	TRATPS2: _ _ _ —
61. Você já fez algum transplante de órgão? (1) Sim (2) Não (777) Não sei responder (888) Não quero responder	TRANSPL1: _
62. Se sim, qual o órgão? _____ (777) Não sei responder (888) Não quero responder	TRANSPL2: _ _ — —

Anexo 5: Ficha de Anamnese (Frente)



**Serviço de
Ginecologia**
Patologia Cervical



PC: _____ Prontuário: _____ Data: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone: _____

Profissão: _____ Data de Nascimento: _____

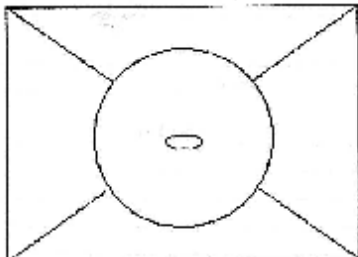
Cor: _____ Naturalidade: _____

Queixa Principal: _____

Menarca: _____ D.U.M.: _____	Gesta: _____ Para: _____ Aborto: _____
Ciclos menstruais: _____	Parto Normal: _____ Cesariana: _____
Métodos contraceptivos: _____	1º Parto: _____ Ult. Parto: _____
Sexarca: _____ Nº de parceiros: _____	() TRH () Histerectomia
Drogas imunossupressoras: _____	() NIC/SIL () Conização
() Tabagismo () Etilismo	() Cauterização () Radioterapia
() Hemorragia () Dispareunia	Outras cirurgias: _____

Colposcopia

JEC: _____ ZT: _____ Schiller: _____



Vulvoscopia: _____

Citologia (Nº _____) _____

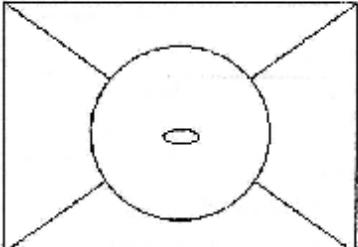
Histopatologia (Nº _____) _____

Estadiamento Clínico: _____

Conduta: _____

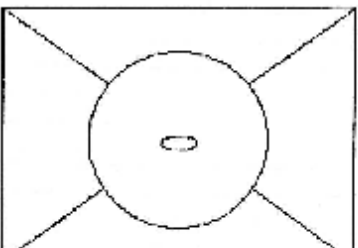
Médico

Anexo 5 Verso

Colposcopia 	Data: ____/____/____ JEC: ____ ZT: ____ Schiller: ____
---	--

Vulvosopia: _____ _____

Citologia (Nº _____) _____ Histopatologia (Nº _____) _____ _____ Estadiamento Clínico: _____ Conduta: _____

Colposcopia 	Data: ____/____/____ JEC: ____ ZT: ____ Schiller: ____
---	--

Vulvosopia: _____ _____

Citologia (Nº _____) _____ Histopatologia (Nº _____) _____ _____ Estadiamento Clínico: _____ Conduta: _____

Anexo 6: Requisição de Exame Citopatológico

 Universidade Federal Fluminense

Serviço de Ginecologia

FICHA DE
PREVENTIVO

Nº do exame

Data: ____/____/____

REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO – COLO DO ÚTERO

Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e da Mama - SISCOLO

ATENÇÃO: Não serão processados os exames que não tiverem o nome, idade, endereço e nome da mãe da paciente, preenchidos.

INFORMAÇÕES PESSOAIS									
Nome Completo da Mulher						Prontuário HUAP:			
Nome Completo da Mãe									
Apelido da Mulher									
Identidade		Orgão Emissor		UF		CNPJ (CPF)			
Data de Nascimento		Idade		Branca		Mestiça		Asiática	
DADOS RESIDENCIAIS									
Logradouro									
Número		Complemento		Bairro		UF			
Município				CEP					
Zona		DDD		Telefone		Ponto de Referência			
☐ Urbana ☐ Rural									
Escolaridade									
☐ Analfabeto		☐ 1º Grau Incompleto		☐ 1º Grau Completo		☐ 2º Grau Completo		☐ 3º grau Completo	
DADOS DA ANAMNESE									
1. Fez o exame preventivo (Papanicolaou) alguma vez?					6. Já fez tratamento por radioterapia?				
☐ Sim. Quando fez o último exame?					☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe				
☐ Não ☐ Não sabe					7. Data da última menstruação / regra?				
					☐ Não sabe				
2. Usa DIU? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe					8. Tem ou teve algum sangramento após relações sexuais?				
3. Está grávida? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe					(não considerar a primeira relação sexual na vida)				
4. Usa pílula anticoncepcional? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe					☐ Sim ☐ Não / Não sabe / Não lembra				
5. Usa hormônio / remédio para tratar a menopausa?					9. Tem ou teve algum sangramento após a menopausa?				
☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe					(não considerar o(s) sangramento(s) na vigência de reposição hormonal)				
					☐ Sim ☐ Não / Não sabe / Não lembra / Não está				
EXAME CLÍNICO									
10. Inspeção do colo					11. Sinais sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis?				
☐ Normal ☐ Ausente (anomalias congênicas ou retirada cirúrgica)					☐ Sim				
☐ Alterado ☐ Colo não visualizado					☐ Não				
Local da coleta		Vagina		Ectocervix		Endocervix			
DADOS COMPLEMENTARES DE ANAMNESE E EXAME CLÍNICO PARA O SERVIÇO DE GINECOLOGIA DO HUAP									
ANAMNESE									
1. Nº de parceiros		2. Estado sexual		☐ Ativo ☐ Inativo					
3. Gesta		Para		Aborto		Parto Normal		☐ Sim ☐ Não Cesariana? Nº	
4. Outras informações									
☐ Tabagismo		☐ Etilismo		☐ Imunossupressores		☐ Outras drogas		☐ Cirurgias prévias	
EXAME CLÍNICO									
1. Vulva									
2. Vagina									
3. Colo									
4. Toque									
5. Mamas									

INTERNO

MÉDICO

Anexo 6 Verso

 Universidade Federal Fluminense

Nº do exame

Serviço de Anatomia Patológica

Data de entrada : ____ / ____ / ____

RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO – COLO DO ÚTERO (VERSÃO 2003)

ADEQUABILIDADE DO MATERIAL

- | | |
|---|---|
| ☐ Satisfatória | ☐ Insatisfatória – sem identificação da lâmina ou identificação errada |
| ☐ Satisfatória mas limitada por ausência de dados clínicos (idade e DUM) | ☐ Insatisfatória – identificação da lâmina não coincide c/ a do formulário |
| ☐ Satisfatória mas limitada por presença de sangue | ☐ Insatisfatória – material escasso ou hemorrágico |
| ☐ Satisfatória mas limitada por purulento | ☐ Insatisfatória – dessecamento |
| ☐ Satisfatória mas limitada por áreas espessas | ☐ Insatisfatória – áreas espessas |
| ☐ Satisfatória mas limitada por dessecamento | ☐ Insatisfatória – esfregaço purulento |
| ☐ Satisfatória mas limitada por ausência de células endocervicais | ☐ Insatisfatória – lâmina danificada ou ausente |
| ☐ Satisfatória mas limitada por outras causas | ☐ Insatisfatória por outras causas |

☐ DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE

ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS REATIVAS OU REPARATIVAS

- ☐ Inflamação
☐ Metaplasia escamosa imatura
☐ Reparação
☐ Atrofia com inflamação
☐ Radiação
☐ Outras _____

MICROBIOLOGIA

- ☐ Lactobacilos
☐ Cocos
☐ Bacilos
☐ Sugestivo de Chlamydia sp
☐ Actinomyces sp
☐ Candida sp
☐ Trichomonas vaginalis
☐ Virus do grupo herpes
☐ Gardnerella
☐ Outros _____

ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS

EM CÉLULAS ESCAMOSAS

- ☐ Atípicas de significado indeterminado
☐ Efeito citopático compatível com HPV
☐ NIC I (Displasia leve)
☐ NIC II (Displasia moderada)
☐ NIC III (Displasia acentuada / Carcinoma "in situ")
☐ Carcinoma escamoso invasivo

EM CÉLULAS GLANDULARES

- ☐ Atípicas de Significado Indeterminado
☐ Adenocarcinoma "in situ"
☐ Adenocarcinoma invasivo

☐ OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS: _____☐ CÉLULAS ENDOMETRIAIS PRESENTES

OBSERVAÇÕES GERAIS: _____

RESPONSÁVEL PELA LEITURA DO EXAME: _____ DATA: ____ / ____ / ____

RESPONSÁVEL PELA LIBERAÇÃO DO RESULTADO: _____ DATA: ____ / ____ / ____

ATENÇÃO: ESTE FORMULÁRIO EM UMA ÚNICA VIA, RETORNARÁ AO SERVIÇO DE ORIGEM ACOMPANHADO DO LAUDO EM DUAS VIAS.
 UMA CÓPIA DO LAUDO SERÁ ENCAMINHADA AO ARQUIVO DO SAP / HU.

Anexo 7: Declaração de Dr^a Maria Clara D'Araújo C.M. Chaves

Universidade Federal Fluminense
Centro de Ciências Médicas
Faculdade de Medicina
Departamento Materno-Infantil

Declaração

Eu, Dra. Maria Clara D'Araújo Couto Martins Chaves , Professora
Assistente Nível 1 com Mestrado em Anatomia Patológica do
Departamento de Patologia do Hospital Universitário Antônio Pedro da
Universidade Federal Fluminense, declaro para os devidos fins , que serei
a médica responsável pela emissão dos laudos citopatológicos das
pacientes recrutadas por Dra. Maria Diva Paz de Lima Ferreira para a
pesquisa sobre Prevalência de Neoplasia Intra-Epitelial Cervical em
Pacientes Adolescentes e Adultas Jovens.

Niterói 18 de março de 2004

Maria Clara D'Araújo Couto Martins Chaves

Anexo 8: Declaração de Dr^a Rosana Grandelle Ramos

Universidade Federal Fluminense
Centro de Ciências Médicas
Faculdade de Medicina
Departamento Materno-Infantil

Declaração

Eu, Dra. Rosana Grandelle Ramos , Professora do Departamento de Patologia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense, declaro para os devidos fins , que serei a médica responsável pela emissão dos laudos histopatológicos das pacientes recrutadas por Dra. Maria Diva Paz de Lima Ferreira para a pesquisa sobre Prevalência de Neoplasia Intra-Epitelial Cervical em Pacientes Adolescentes e Adultas Jovens.

Niterói 18 de março de 2004

Rosana Grandelle Ramos

Anexo 9: Declaração de Dr^a Ledy do Horto S. Oliveira

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
INSTITUTO BIOMÉDICO
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA E PARASITOLOGIA

DE: Disciplina de Virologia

Data: Niterói, 24/05/2004

PARA: Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da UFF

Declaração

Declaro que me responsabilizo pelos experimentos de detecção do papilomavírus (HPV) em 250 amostras de esfregaços cervicais, colhidos entre agosto de 2004 e julho de 2005, para a dissertação de Mestrado em Ciências Médicas, de Maria Diva Paz de Lima Fereira intitulada: "Prevalência de HPV e fatores de risco em estudantes de 14 a 21 anos do período noturno, de escolas públicas de Niterói", sob a orientação da professora Maria Luíza Garcia Rosa.

LEDY DO HORTO S. OLIVEIRA

Laboratório de Virologia - MIP

Prof^a Ledy do Horto S. Oliveira
Rua-Cidade do SAP
Mat. UFF : 38179-6

Anexo 10: Declaração de Dr. José Augusto Pantaleão

***Declaração***

**Eu , Dr. José Augusto Pantaleão , Prof.Adjunto responsável pela
Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal Fluminense , declaro para os devidos fins que o atendimento das
pacientes recrutadas por Dra. Maria Diva Paz de Lima Ferreira para a
pesquisa sobre Prevalência de Neoplasia Intra-Epitelial Cervical em
Adolescentes e Adultos Jovens, está por mim autorizada e deverá ser
realizada no Ambulatório de Patologia Cervical do Serviço de
Ginecologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, local onde estas
pacientes se beneficiarão de uma infraestrutura hospitalar adequada para
a realização de todos os procedimentos propostos na pesquisa.**

Niterói 18 de março de 2004

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized initials and a surname, written over a horizontal line.

José Augusto Pantaleão

Anexo 11: Declaração do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina / Hospital Universitário Antônio Pedro

Herbert Praxedes - Coordenador Geral
Médico

CEP CMM/HUAP nº 130/04

Adauto Dutra Moraes Barbosa
Médico

Do: Coordenador do CEP CMM/HUAP
 A(o) Sr.(a) Pesquisador(a):

Alair Augusto S.M.D. dos Santos
Médico

Assunto: Parecer sobre Projeto de Pesquisa

Alfredo Dolcino Nitta
Procurador

Sr.(a) Pesquisador(a)

Benito Gilberto Málaga Muñoz
Médico

Informe a V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina / Hospital Universitário Antônio Pedro, constituído nos termos da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Gerson Carlos da Silva
Oftalmólogo

José Carlos Carraro Eduardo
Médico

José Paravidino de Macedo Soares
Médico

Título do Projeto:

"Prevalência de HPV e seus fatores de risco associados à Neoplasia Intraepitelial Cervical em adolescentes e mulheres jovens"

Maria de Fátima Lopes Braga
Nutricionista

Marlene Trindade Veloso
Assistente Social

Pesquisador Responsável:

Maria Diya Paz de Lima Ferreira

Oscar Luiz de Lima e Chue Neto
Médico

Pesquisador Orientador:

Maria Luiza Garcia Rosa

Regina Lucia de Oliveira Caetano
Farmacêutica

Pesquisador Co-Orientador:

Ledy da Horta dos Santos Oliveira

Rosângela Arrabal Thomaz
Históloga

Rosilva Saiz Amazonas
Representante dos Usuários

Pesquisador Colaborador:

Gentil Arthur Lins Bentes Mendonça de Vasconcelos

Sandra Ferreira da Silva Pinto
Bibliotecária

Data: 18/08/2004

Simone Cruz Machado
Enfermeira

Parecer: Aprovado, por seus próprios fundamentos.

Atenciosamente,

Prof. Herbert Praxedes
 Coordenador

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)