

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**

Rosane Ribeiro Figueiredo Alves

**INFECÇÃO DO COLO UTERINO POR MÚLTIPLOS TIPOS DO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM ADOLESCENTES SEXUALMENTE ATIVAS:
PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E ANORMALIDADES
CITOLÓGICAS**

Orientador:

Prof Dr Joaquim Caetano de Almeida Netto

Co-Orientadora:

Profª Drª Eleuse Machado de Britto Guimarães

Tese de Doutorado

Goiânia-GO
2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Rosane Ribeiro Figueiredo Alves

**INFECÇÃO DO COLO UTERINO POR MÚLTIPLOS TIPOS DO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM ADOLESCENTES SEXUALMENTE ATIVAS:
PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E ANORMALIDADES
CITOLÓGICAS**

Orientador:

Prof Dr Joaquim Caetano de Almeida Netto

Co-Orientadora:

Profª Drª Eleuse Machado de Britto Guimarães

Tese submetida ao PPGMT/IPTSP/UFG como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Medicina Tropical na área de concentração em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Este trabalho foi realizado com auxílio financeiro do Ministério da Saúde – Coordenação Nacional de DST/Aids – Unesco (CFA 670/01) com o apoio da Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, Goiás.

Goiânia-GO
2006

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(GPT/BC/UFG)

Alves, Rosane Ribeiro Figueiredo.

A474i Infecção do colo uterino por múltiplos tipos do papilomavírus humano em adolescentes sexualmente ativas: prevalência, fatores associados e anormalidades citológicas / Rosane Ribeiro Figueiredo Alves. – Goiânia, 2006.

151 f. : il., qds., tabs., figs., tabs..

Orientador: Joaquim Caetano de Almeida Netto e Co-Orientadora: Eleuse Machado de Britto Guimarães.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Saúde Tropical e Saúde Pública, 2006.

Bibliografia: 97-127.

Inclui listas de abreviaturas, quadros, figuras e tabelas. Anexos.

1. Colo uterino – Câncer – Prevenção 2. Colo uterino – Infecção – Adolescentes 3. Vírus do papiloma 4. Reação em cadeia de polimerase I. Almeida Netto, João Caetano II. Guimarães, Eleuse Machado de Britto III. Universidade Federal de Goiás. Instituto de Saúde Tropical e Saúde Pública IV. Título.

CDU: 618.146-006-053.6

O último viandante

*Fra um caminho que de tão velho, minha filha,
já nem sabia mais onde ia...*

*Fra um caminho
velhinho,
perdido...*

*Não havia traços
de passos no dia
em que por acaso o descobri:
pedras e urzes iam cobrindo tudo.*

*O caminho agonizava, morria
Sozinho...*

*Fu vi...
Porque são os passos que fazem os caminhos!*

Mario Quintana

A viagem

*Como é bela uma asa em pleno vôo...
Uma vela em alto mar...
Sua vida – toda ela! – está contida
Entre o partir e o chegar...*

Mario Quintana

Ao meu marido Marco Antônio e aos meus filhos
Ronaldo e Marcelo, por tudo que vivemos juntos e
pelo caminho que estamos construindo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof Dr Joaquim Caetano de Almeida Netto, pela disponibilidade, apoio, incentivo, inestimáveis ensinamentos e valiosa orientação, fundamentais em meu aprendizado e formação.

À minha co-orientadora, Prof^a Dr^a Eleuse Machado de Britto Guimarães, pela oportunidade de participar de um grupo de pesquisa em doenças de transmissão sexual na adolescência, pelos ensinamentos, incentivo e valiosas sugestões apresentadas.

À Prof^a Dr^a Maria de Fátima Costa Alves, pela realização dos exames de biologia molecular, pelas sugestões valiosas e oportunas no desenrolar deste estudo, bem como no exame de qualificação.

À Prof^a Dr^a Marília Dalva Turchi, pela inestimável colaboração na análise estatística dos dados e pelas valiosas sugestões durante o exame de qualificação.

À Dr^a Luiza Villa, por possibilitar a realização da hibridização *line blot* na genotipagem do HPV.

À Dr^a Marise Amaral Rebouças Moreira, pela realização dos exames citológicos.

À mestre Lyana Elias Santos Daud, pela realização da PCR e RFLP para a genotipagem do HPV.

À Dr^a Sheila Araújo Teles, pelo apoio e valiosos ensinamentos.

À Prof^a Dra Vera Aparecida Saddi, pelas valiosas e pertinentes sugestões apresentadas durante o exame de qualificação.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, na pessoa de sua Diretora, Prof^a Dr^a Regina Maria Bringel Martins, pelo ensino de alta qualidade.

Às Dr^a Silvia Helena Rabelo dos Santos e Dr^a Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, pelo apoio, amizade e pela disponibilidade irrestrita.

Ao Dr Vardeli Alves de Moraes, pelas valiosas sugestões apresentadas.

Ao colega Leandro Luis Galdino, pela amizade e apoio na consecução do banco de dados.

Às colegas Ana Claudia Sena e Yanna Lima, pela amizade e colaboração.

À amiga Cleide Costa Queiroz, pelo apoio em todas as etapas deste estudo e pelo bom humor de sempre.

Aos participantes do projeto “Adolescer com Saúde”, pela convivência e colaboração.

Aos funcionários José Clementino de Oliveira e Kariny Vieira Soares, pela disponibilidade e espírito de colaboração.

À Administração e ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia.

RESUMO

Introdução: O papel da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) na carcinogênese cervical está estabelecido. No entanto, a infecção por múltiplos tipos do vírus foi pouco estudada.

Objetivos: Estimar a prevalência e identificar os fatores associados à infecção pelo HPV, segundo o número de tipos, as espécies filogenéticas e o potencial oncogênico; avaliar a associação entre anormalidades citológicas e infecção pelo HPV, pela *Chlamidia trachomatis* e tabagismo.

Metodologia: Estudo de base populacional em 432 adolescentes sexualmente ativas, submetidas à entrevista, exame ginecológico e coleta de material cervical para estudo citológico e molecular. A detecção do HPV foi feita pela reação em cadeia de polimerase (PCR) com os *primers* PGMY09/11 e a genotipagem pela hibridização *line blot* e pela análise do polimorfismo dos fragmentos gerados por enzimas de restrição (RFLP). A detecção da *C trachomatis* foi realizada pela PCR. Análise de regressão logística não condicional foi realizada para identificar os fatores associados à infecção pelo HPV. Análise univariada do tipo caso-controle e análise estratificada de Mantel e Haenszel foi realizada para avaliar os fatores associados às anormalidades citológicas. Calculou-se a razão de odds (OR), a OR ajustada e o IC95%.

Resultados: A prevalência da infecção por um, dois e mais de dois tipos do HPV foi de 15,5%, 7,4% e 5,1% e das espécies 5, 6, 7 e 9, de 6,3%, 4,9%, 7,6%, 16%, respectivamente. O número de parceiros sexuais e a ausência de união conjugal estável associaram-se à infecção pelo HPV e a ocorrência de gravidez até 15 anos à infecção por múltiplos tipos do vírus. O risco de anormalidades citológicas nas infectadas por dois e mais de dois tipos, bem como pelas espécies filogenéticas de alto risco oncogênico 5, 6, 7 e 9 foi 12,4 (5,6-27,7), 13,2 (5,2-33,3), 10,2 (4,3-23,9), 9,9 (3,9-25,6), 7,1 (3,2-15,9) e 7,0 (3,6-13,2), respectivamente. Não houve associação entre anormalidades citológicas e infecção pela *C trachomatis* e tabagismo.

Conclusões: A prevalência da infecção, segundo o número de tipos e o potencial oncogênico, foi elevada. Os fatores associados à infecção pelo HPV diferiram dos associados à infecção por múltiplos tipos. No entanto, a associação com gravidez até 15 anos aponta o início precoce da atividade sexual como comportamento de risco. A associação entre anormalidades citológicas e a infecção pelo HPV, maior nas infectadas por múltiplos tipos e pelas espécies filogenéticas de alto risco, indica um papel sinérgico desses fatores na história natural da infecção.

Palavras chave: Infecção por múltiplos tipos do HPV; PCR-PGMY09/11/hibridização *line blot*/RFLP; adolescentes; anormalidades citológicas.

SUMMARY

Introduction: The role of HPV infection in the cervical carcinogenesis has established. However epidemiology of infection with multiple HPV types is poorly known. **Objective:** To investigate the prevalence and to identify the associated factors with HPV infection accords to number types, phylogenetic species, and oncogenic potential; to evaluate the association between cytological abnormalities and HPV infection, *Chlamidia trachomatis* infection and smoking. **Methodology:** This population-based study included 432 female adolescents sexually active who live in Goiânia. They were submitted to interview and gynecological examination with collection of cervical samples for cytologic and molecular diagnosis. HPV DNA detection was performed by polimerase chain reaction (PCR) using PGMY09/11 primers and genotyping using line-blot hybridization assay and restriction fragment length polymorphism (RFLP). *C trachomatis* DNA detection was performed by PCR. Unconditional multivariate logistic regression was performed to identify associated factors with HPV infection. Case-control univariate analyses and Mantel and Haenszel stratified analysis was performed to avaliare the risk factors associated with cytological abnormalities. The odds ratio (OR), the adjusted OR and CI95% was calculated. **Results:** The prevalence of HPV infection with one, two and more than two types was 15.5%, 7.4% and 5,1%, and the prevalence phylogenetic species 5, 6, 7 and 9 was 6.3%, 4.9%, 7.6% and 16%, respectively. The number of sexual partners and the lack of stable conjugal union were associated to HPV infection. The pregnancy before 15 years old was associated to coinfection with multiple HPV types. The OR for the cytological abnormalities associated with two and more than two HPV types and also associated to high-risk phylogenetic species 5, 6, 7 and 9 was respectively 12,4 (5,6-27,7), 13,2 (5,2-33,3), 10,2 (4,3-23,9), 9,9 (3,9-25,6), 7,1 (3,2-15,9) and 7,0 (3,6-13,2). There were not association between cytological abnormalities and *C. trachomatis* infection and tabagismo. **Conclusions:** The prevalence of HPV infection according to number types and high-risk phylogenetic species was elevated. The factors associated to HPV infection were different to infection with multiple types. However, pregnancy before 15 years old points the early age of the first sexual intercourse as risk behavior. The higher risk between cytological abnormalities and infection with multiple HPV types as well between high-risk phylogenetic species indicates the synergic role of these factors in natural history of HPV infection.

Key Words: Multiple HPV infection; PCR-PGMY09/11/line blot hybridization/RFLP; adolescents; cytological abnormalities.

LISTA DE ABREVIATURAS

Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ASCUS	Atipias de células escamosas de significado indeterminado
ASC-US	Atipias de células escamosas de significado indeterminado
ASC-H	Atipias de células escamosas que não exclui lesão de alto grau
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
HC 2	Captura de híbridos de segunda geração
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus humano
IARC	Agência Internacional para Pesquisa em Câncer
IC	Intervalo de confiança
ICTV	Conselho Internacional para Taxonomia de Vírus
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPTSP	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
ISH	Hibridização <i>in-situ</i>
LCR	Região longa de controle
LGSIL	Lesão intra-epitelial de baixo grau
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
OR	Razão de odds
ORF	Região de leitura aberta
PCR	Reação em cadeia de polimerase
RFLP	Análise do polimorfismo dos fragmentos gerados por enzimas de restrição
UFG	Universidade Federal de Goiás
VLP	Partículas semelhantes à vírus

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS.

Quadro 1	Tipos e espécies filogenéticas da família <i>Papillomaviridae</i> , gênero <i>alpha-papillomavirus</i> segundo o <i>International Council on Taxonomy of Viruses</i> (de Villiers 2004).....	17
Figura 1	Constituição da amostra populacional das adolescentes sexualmente ativas da Região Noroeste de Goiânia, Goiás.....	50
Figura 2	Freqüência absoluta dos 30 tipos de HPV detectados 67 vezes em infecções únicas e 139 vezes em infecções múltiplas, na amostra populacional estudada do Distrito Sanitárias Noroeste do município de Goiânia, Goiás.....	62
Figura 3	Freqüência absoluta da infecção pelo HPV em adolescentes infectadas por um (n=67) e por múltiplos tipos de HPV (n=54) na amostra populacional estudada do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.....	63
Tabela 1	Características sócio-demográficas, de comportamento sexual e antecedente de gravidez das 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.....	60
Tabela 2	Prevalência da infecção pelo HPV, segundo número de tipos e espécies filogenéticas, da infecção pela <i>C. trachomatis</i> e de anormalidades citológicas nas 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.....	65
Tabela 3	Freqüência dos tipos de HPV, classificados em espécies filogenéticas, segundo o Conselho Internacional para Taxonomia de Vírus em 432 adolescentes sexualmente ativas.....	65
Tabela 4	Fatores potencialmente associados à infecção pelo HPV nas 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.....	67
Tabela 5	Fatores potencialmente associados à infecção por múltiplos tipos de HPV, comparada à infecção por um tipo, em 121 adolescentes infectadas.....	69

Tabela 6	Fatores potencialmente associados à infecção por pelo menos um tipo de HPV de alto risco oncogênico em 418 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia.....	71
Tabela 7	Fatores potencialmente associados à infecção por múltiplos tipos de HPV, comparada à infecção por um tipo, em 107 adolescentes infectadas por pelo menos um tipo de alto risco oncogênico.....	73
Tabela 8	Freqüência de anormalidades citológicas, segundo o número de tipos de HPV, nas 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.....	74
Tabela 9	Associação entre anormalidades citológicas e a infecção pelo HPV, segundo o número de tipos (n=432).....	75
Tabela 10	Freqüência de anormalidades citológicas e dos tipos de HPV, agrupados em espécies filogenéticas de alto risco oncogênico, segundo o Conselho Internacional para Taxonomia de Vírus, em 432 adolescentes do Distrito Sanitário Noroeste de Goiânia.....	76
Tabela 11	Associação entre anormalidades citológicas e infecção pelo HPV, segundo as espécies filogenéticas de alto risco oncogênico.....	77
Tabela 12	Freqüência de anormalidades citológicas, segundo a presença da infecção pela <i>C. trachomatis</i> , em 432 adolescentes do Distrito Sanitário Noroeste de Goiânia.....	78
Tabela 13	Freqüência de anormalidades citológicas segundo o relato de tabagismo nas 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia.....	78
Tabela 14	Análise estratificada para a presença de infecção pela <i>C. trachomatis</i> em adolescentes com e sem anormalidades citológicas, de acordo com a presença da infecção pelo HPV (n=432).....	79
Tabela 15	Análise estratificada para o relato de tabagismo entre adolescentes com e sem anormalidades citológicas, de acordo com a presença da infecção pelo HPV (n=432).....	80

SUMÁRIO

RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VI
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VII
LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS.....	VIII
1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. ESTRUTURA CLASSIFICAÇÃO E CICLO BIOLÓGICO DO HPV....	14
1.2. MÉTODOS DE DETECÇÃO E DE IDENTIFICAÇÃO DOS TIPOS DE HPV.....	18
1.3. EPIDEMIOLOGIA.....	20
1.3.1. Prevalência e distribuição dos tipos.....	20
1.3.2. História Natural.....	23
1.3.3. Fatores de risco para a infecção.....	27
1.3.4. Fatores associados à persistência viral e evolução neoplásica	30
1.4. COMPORTAMENTO SEXUAL NA ADOLESCÊNCIA.....	36
1.5. MEDIDAS DE PREVENÇÃO.....	39
2. JUSTIFICATIVA.....	43
3. OBJETIVOS.....	46
4. METODOLOGIA.....	47
4.1. População do estudo e delineamento.....	48
4.2. Coleta de dados.....	50
4.3. Investigação dos fatores de risco.....	51
4.4. Obtenção de espécimes para exames laboratoriais.....	52
4.5. Exame citológico.....	53
4.6. Detecção e identificação genotípica do HPV.....	53
4.7. Detecção da <i>Chlamydia trachomatis</i>	54
4.8. Processamento e análise de dados.....	55
4.9. Considerações éticas.....	56

5. RESULTADOS.....	58
5.1. Características gerais da população estudada.....	59
5.2. Frequência e classificação do HPV e frequência da <i>C. trachomatis</i>	61
5.3. Fatores associados à infecção pelo HPV.....	66
5.4. Fatores associados às anormalidades citológicas.....	74
6. DISCUSSÃO.....	81
7. CONCLUSÕES.....	92
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
10. ANEXOS.....	128
Anexo 1. Tipos e espécies filogenéticas da família <i>Papillomaviridae</i> , gênero <i>alpha-papillomavirus</i> encontrados na amostra populacional estudada, segundo a ICVT.....	129
Anexo 2. Frequência dos tipos de HPV segundo potencial oncogênico, número e achado citológico na amostra populacional estudada.....	130
Anexo 3. Frequência dos tipos de HPV, classificados em espécies filogenéticas e distribuídos segundo o achado citológico em 121 adolescentes infectadas.....	131
Anexo 4. Carta convite.....	132
Anexo 5. Consentimento Livre e Esclarecido 1.....	133
Anexo 6. Questionário 1.....	134
Anexo 7. Consentimento Livre e Esclarecido 2.....	140
Anexo 8. Questionário 3.....	141
Anexo 9. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal.....	151

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino representa a segunda doença maligna mais freqüente na mulher e uma das principais causas de morte por neoplasia em países em desenvolvimento (Koutsky 1997, Bosch 2002, zur Hausen 2002). A maioria dos casos ocorre em países sem programas de prevenção secundária pela triagem citológica, que permite a identificação e o tratamento das lesões precursoras (Munõz 2000, Bosch 2002). As Américas Central e do Sul estão entre as áreas de maior risco para a ocorrência do câncer cervical (Franco *et al.* 2001, Bosch 2002, IARC 2006). No Brasil, segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), representa a terceira neoplasia mais comum e a quarta causa de morte por câncer em mulheres com incidência estimada de 19,26 casos novos por 100.000 mulheres no ano de 2006. Em Goiás a estimativa de incidência chega a 21,56 por 100 000 mulheres (INCA 2006).

Embora admitida como uma doença de transmissão sexual desde o início da década de 1950 (Butler & Stanbridge 1984), só após 1976, com a publicação de Meisels e Fortin, foi reconhecida a importância da infecção pelo HPV como causa das lesões precursoras e do câncer cervical (Meisels & Fortin 1976). Em estudo mundial, o DNA do HPV foi detectado em 93% de 1000 amostras histológicas de câncer cervical, coletadas em 22 países (Bosch *et al.* 1995). As amostras negativas foram reavaliadas com o emprego de técnicas mais sensíveis da reação em cadeia de polimerase (PCR) e da genotipagem, levando em conta a qualidade do espécime histológico, procedimento que permitiu a detecção do DNA viral em 99,7% das amostras de câncer (Walboomers *et al.* 1999). O risco para câncer cervical associado à infecção pelo HPV foi de 158,2 (IC95% 113,4-220,6) em onze estudos

caso-controle conduzidos em nove países, envolvendo 1918 casos e 1928 controles (Muñoz *et al.* 2003). Assim, estudos epidemiológicos e moleculares demonstraram de forma conclusiva que o HPV, o vírus de transmissão sexual mais comum em todo o mundo, é o fator necessário para o desenvolvimento do câncer cervical e de suas lesões precursoras (Bosch *et al.* 1995, Koutsky 1997, Walboomers *et al.* 1999, Muñoz 2000, Bosch 2002, Muñoz *et al.* 2003, Baseman 2005).

1.1 ESTRUTURA CLASSIFICAÇÃO E CICLO BIOLÓGICO DO HPV

O vírion do HPV apresenta o capsídeo, um revestimento protéico icosaédrico e o genoma de fita dupla de DNA circular com aproximadamente 7900 pares de bases (pb) e dez regiões de leitura aberta (*open reading frames* - ORF), que compreendem as regiões precoce (*early region* – E) e tardia (*late region* – L). Os genes da região precoce codificam as proteínas E1, E2, E4, E5, E6 e E7. As proteínas E1 e E2 modulam a transcrição e a replicação viral, a E4 promove o colapso da rede de queratina da célula, que leva à desintegração do epitélio e liberação de partículas virais infectantes. As proteínas oncogênicas E5, E6 e E7 modulam o processo de transformação e assim induzem a proliferação celular (E5) e a carcinogênese (E6 e E7), envolvendo a ativação de oncogenes, a inativação dos genes supressores de tumor p53 e do retinoblastoma (pRB), além da ação anti-apoptótica e proliferativa. Os genes da região tardia codificam as proteínas do capsídeo L1 e L2. A região não codificante (LCR) regula a transcrição dos genes da região precoce (Maciag & Villa 1999, Bosch 2002, zur Hausen 2002, de Villers *et al.* 2004, Molijn *et al.* 2005). As ORF E1, E2, L1 e L2 são bem conservadas entre todas as espécies da família. A ORF L1 é o gene mais conservado e por isso, o mais usado na classificação de

novos tipos do vírus (de Villers *et al.* 2004). Embora haja variação no tamanho e na seqüência de genes da LCR, todos os tipos de HPV apresentam a mesma disposição básica e o mapa do HPV 16 é considerado o protótipo de todos os HPV (Doorbar & Sterling 2001). O genoma do HPV é estável. Assim, mutações e recombinações são eventos muito raros (de Villers *et al.* 2004).

Recentemente, com o objetivo de uniformizar terminologias, a família *Papillomaviridae* foi reconhecida pelo *International Council on Taxonomy of Viruses* (ICTV), como não pertencente à família *Papovaviridae*, com base em suas diferenças moleculares. De acordo com a taxonomia dos papilomavírus, os gêneros compartilham menos de 60% de identidade na seqüência de nucleotídeos da ORF L1, as espécies compartilham 60 a 70% de identidade e os tipos de 71 a 89% (de Villers *et al.* 2004, Bernard 2005). Os tipos são identificados por números que indicam a seqüência histórica de sua descrição. O termo subtipo se refere àqueles que apresentam uma semelhança de 90 a 98% na seqüência de nucleotídeos com um tipo já conhecido. Atualmente, apenas três tipos de HPV preenchem esse critério, HPV 46, HPV 55 e HPV 64, que são agora considerados subtipos do HPV 20, HPV 44 e HPV 34, respectivamente (de Villers *et al.* 2004, Bernard 2005, Molijin *et al.* 2005). Já a variante difere do genoma do tipo em cerca de 2% e apresenta uma variabilidade maior em grupos étnicos que evoluíram por longos períodos sem contato com outras populações, como africanos e indígenas americanos. Isso explicaria em parte, as diferenças na incidência do câncer cervical nas diferentes regiões do mundo e no seu tipo histológico (de Villers *et al.* 2004, Bernard 2005, Rabelo-Santos *et al.* 2005). Acredita-se que o HPV infecta o homem desde sua origem e com ele evoluiu (de Villers *et al.* 2004, Bernard 2005).

O gênero de maior importância clínica, o alfa-papilomavírus, contém os tipos anteriormente referidos como mucosos ou genitais, denominação considerada inadequada, pois podem ocorrer em outros sítios, como pele e laringe. Esse gênero agrupa 15 espécies biologicamente semelhantes, o que permite extrapolar as propriedades moleculares e clínicas daqueles mais estudados aos outros componentes do grupo. As espécies 9, 7, 5 e 6 contêm os tipos de HPV considerados como de alto risco oncogênico (Quadro 1). Com base em estudos caso-controle conduzidos pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), dos 15 tipos classificados epidemiologicamente como de alto risco, pela sua associação com o câncer cervical, cinco são membros da espécie 7 (HPV 18, 39, 45, 59 e 68) e sete da espécie 9 (HPV 16, 31, 33, 35, 52, 58 e 67) (Muñoz *et al.* 2003, de Villiers *et al.* 2004, Bernard 2005,). Dos mais de 200 tipos de HPV conhecidos, cerca de 118 foram classificados de acordo com seu nicho biológico, potencial oncogênico e posição filogenética, dos quais aproximadamente 40 infectam o trato genital inferior (Koutsky 1997, Bosch 2002, Muñoz *et al.* 2003, de Villiers *et al.* 2004, Bernard 2005, Molijn *et al.* 2005, Baseman 2005).

O HPV infecta as células do epitélio estratificado escamoso. A entrada na célula é iniciada pela ligação do HPV a um receptor protéico específico na membrana celular. No interior da célula, o vírus perde o capsídeo e expressa seus genes. Na camada basal, na forma episossomal, replica seu DNA com a divisão celular formando cerca de 20 a 50 cópias por célula. Um maior nível de expressão das proteínas e a montagem do vírus ocorre nas células mais diferenciadas das camadas superficiais do epitélio, destinadas à apoptose e à descamação. Todo o processo ocorre sem lise celular e sem viremia, o que não estimula ou retarda a resposta imune (Doorbar & Sterling 2001, zur Hausen 2002, Frazer *et al.* 2006).

Quadro 1. Tipos e espécies filogenéticas do gênero *alpha-papillomavirus*, família *Papillomaviridae*, segundo a ICTV (de Villiers 2004).

Espécies	Tipo	Outros tipos	Risco oncogênico e sítio de lesões
1	HPV 32	HPV 42	Baixo risco. Lesões mucosas
2	HPV 10	HPV 3 HPV 28 HPV 29 HPV 78 HPV 94	Baixo risco. Lesões cutâneas
3	HPV 61	HPV 72 HPV 81 HPV 83 HPV 84 cand HPV 62 cand HPV 86 cand HPV 87 cand HPV 89	Baixo risco. Lesões mucosas
4	HPV 2	HPV 27 HPV 57	Baixo risco. Verrugas cutâneas e lesões genitais em crianças
5	HPV 26	HPV 51 HPV 69 HPV 82	Alto risco. Lesões mucosas
6	HPV 53	HPV 30 HPV 56 HPV 66	Alto risco. Lesões mucosas
7	HPV 18	HPV 39 HPV 45 HPV 59 HPV 68 HPV 70 cand HPV 85	Alto risco. Lesões mucosas
8	HPV 7	HPV 40 HPV 43 cand HPV 91	Baixo risco. Lesões cutâneas e mucosas Verrugas do açougueiro. Lesões cutâneas e mucosas em HIV positivos.
9	HPV 16	HPV 31 HPV 33 HPV 35 HPV 52 HPV 58 HPV 67	Alto risco. Lesões mucosas
10	HPV 6	HPV 11 HPV 13 HPV 44 HPV 74 PcPV	Baixo risco. Lesões mucosas Relatos do HPV 6 em carcinoma verrucoso
11	HPV 34	HPV 73	Alto risco. Lesões mucosas
12	RhPV 1	-	Macaco Rhesus. Lesão mucosa genital
13	HPV 54	-	Baixo risco. Lesões mucosas
14	Cand HPV 90	-	Baixo risco. Lesões mucosas
15	HPV 71	-	Baixo risco. Lesões mucosas

Cand=candidato a tipo;

1.2 MÉTODOS DE DETECÇÃO E DE IDENTIFICAÇÃO DOS TIPOS DO HPV

A detecção do DNA do HPV pode ser feita pela hibridização *in-situ* (ISH), por sistemas de amplificação do alvo, como a reação em cadeia de polimerase (PCR) e por sistemas de amplificação do sinal, como a captura de híbridos de segunda geração (HC 2). A ISH, com sensibilidade menor que a PCR e a HC 2, permite a localização das áreas infectadas. A identificação dos tipos, porém, requer o uso de sondas específicas para cada tipo em múltiplas reações (Iftner & Villa 2003, Brink *et al.* 2005, Molijin *et al.* 2005). A HC 2, técnica de fácil execução, não fornece a genotipagem, apenas a diferenciação em vírus de alto e baixo risco e uma estimativa da carga viral com uma sensibilidade menor que a PCR (Brink *et al.* 2005, Cuschieri & Cubie 2005, Molijin *et al.* 2005). Já a PCR, a técnica mais empregada em estudos epidemiológicos e a de maior acurácia, permite a detecção, a genotipagem e a determinação da carga viral em células esfoliadas, em esfregaços citológicos e em fragmentos de tecido, frescos ou inclusos em parafina (Remmerbach *et al.* 2004, Brink *et al.* 2005, Molijin *et al.* 2005).

Na PCR, o emprego dos iniciadores de consenso, genéricos ou degenerados, dirigidos à região L1 permite a detecção de um amplo espectro de tipos em uma única reação (Coutlée *et al.* 2002, Molijin *et al.* 2005). Todavia, a inserção de nucleotídeos em posições de degeneração é um processo aleatório. Em espécimes contendo múltiplos tipos, ocorre a amplificação preferencial de alguns, o que gera resultados imprecisos por subestimar a prevalência da infecção e principalmente a da infecção por mais de um tipo (Gravitt *et al.* 1998, Coutlée *et al.* 2002, Iftner & Villa 2003). Dos dois sistemas de iniciadores mais empregados, o MY09/11 detecta com

maior eficiência a infecção por múltiplos tipos, porém apresenta sensibilidade menor que o GP5+/6+, especialmente quando há baixo número de cópias (Coutlée *et al.* 2002, Clifford *et al.* 2003, Remmerbach *et al.* 2004, Molijn *et al.* 2005). Os iniciadores PGMY09/11, projetados para melhorar a acurácia do método, permitem emparelhamento com qualquer nucleotídeo, que podem ser sintetizados com alta reprodutibilidade (Gravitt *et al.* 2000). Desse modo, a detecção dos tipos de alto risco oncogênico 26, 35, 45, 52, 55, 59, 68, 73 e 83 e, particularmente da infecção por mais de um tipo foi melhorada (Gravitt *et al.* 2000, Coutlée *et al.* 2002, Giovannelli *et al.* 2004, Molijn *et al.* 2005).

Os métodos empregados para identificar os genótipos do HPV incluem a análise do polimorfismo dos fragmentos gerados por enzimas de restrição (RFLP), a hibridização do DNA com sondas específicas para cada tipo, a hibridização reversa, e o seqüenciamento direto de ácidos nucléicos (Molijn *et al.* 2005). Pelo método de RFLP, o DNA amplificado é digerido por enzimas de restrição (*BamHI*, *DdeI*, *HaeIII*, *Hinfl*, *PstI*, *Rsa*, *Sau3*) em seqüências específicas de nucleotídeos que podem ser identificados por eletroforese em gel de agarose. O método é de difícil interpretação, especialmente em amostras com infecção por mais de um tipo. A hibridização do DNA com o emprego de sondas específicas a cada tipo é satisfatória, porém onerosa e não disponível para uso rotineiro (Naqvi *et al.* 2004, Molijn *et al.* 2005). Já o emprego de iniciadores biotinilados imobilizados em uma membrana de nylon, como o *line probe assay* (LiPA), o *line blot assay* (LBA) e o *linear array* (LA), permite a detecção de múltiplos tipos em um único passo e sua identificação com elevada sensibilidade, o que é essencial em casos de infecções por mais de um tipo (Molijn *et al.* 2005). O PGMY *line blot* melhora a capacidade desses iniciadores para a detecção de tipos em infecções múltiplas, permite a identificação de 27 tipos

diferentes de HPV em uma única tira de hibridização com elevada reprodutibilidade (Gravitt *et al.* 2000, Coutlée *et al.* 2002, Kornegay *et al.* 2003). A hibridização *line blot*, empregando os iniciadores GP5+/6+, método simples e rápido, permite nova hibridização das membranas por até 15 vezes sem perda do sinal, o que reduz os custos (van den Brule *et al.* 2002). Já o sequenciamento direto dos produtos da PCR, de rápida execução e elevada acurácia, apesar de avaliar o processo de integração do DNA viral ao do hospedeiro e de identificar melhor alguns genótipos que o método *line blot*, não apresenta bom desempenho em amostras que contêm mais de um tipo (Molijin *et al.* 2005, Andersson *et al.* 2005, Cuschieri & Cubie 2005). Atualmente, o emprego dos iniciadores PGMY09/11 e a hibridização *line blot* permitem uma melhor avaliação da epidemiologia e da história natural da infecção por múltiplos tipos do HPV (Iftner & Villa 2003, Molojin 2005, Daud 2005).

1.3 EPIDEMIOLOGIA

1.3.1 Prevalência e distribuição dos tipos

A prevalência da infecção pelo HPV varia de 5 a 64%, nas diversas regiões do mundo, na dependência da técnica de detecção empregada, do espécime empregado, das características sócio-demográficas e de comportamento sexual da população estudada. É maior em mulheres abaixo de 25 anos, diminuindo com a idade e com um segundo pico entre 55 e 65 anos em algumas populações. A prevalência da infecção é maior em países com elevada incidência de câncer cervical, como os africanos e latino-americanos (Moscicki *et al.* 1990, Koutsky 1997, Ho *et al.* 1998, Franco *et al.* 1999, Sellors *et al.* 2000, Herrero *et al.* 2000, Muñoz 2000, Lascano-Ponce *et al.* 2001, Giuliano *et al.* 2002, Matos *et al.* 2003, Richardson

et al. 2003, Tarkouski *et al.* 2004, Baseman 2005). É elevada nas portadoras do HIV e de outras imunodeficiências (Jamieson *et al.* 2002, Levi *et al.* 2002, Levi *et al.* 2004, Moscicki *et al.* 2004, Chaturvedi *et al.* 2005 a,b) e em outras populações selecionadas, como as das clínicas de doenças de transmissão sexual, de colposcopia, sendo menor nas clínicas de planejamento familiar e na população geral (Herrero *et al.* 2000, Muñoz 2000, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Matos *et al.* 2003, Beerens *et al.* 2005, Revzina & DiClemente 2005). É considerada a infecção de transmissão sexual mais comum em adolescentes e jovens no mundo (Moscicki *et al.* 1990, Kahn & Hillard 2004, Moscicki 2005, Risser *et al.* 2005).

A prevalência da infecção por mais de um tipo de HPV também varia com o método de detecção e tipagem empregados, com o espécime coletado, com as características sócio-demográficas da população, principalmente idade, com o comportamento sexual e com a amostragem clínica estudada. Em algumas populações varia de 2,2% a 7,7% (Franco *et al.* 1999, Herrero *et al.* 2000, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Matos *et al.* 2003). Por outro lado, a prevalência tem se mostrado elevada em pacientes de clínica de ginecologia, em adolescentes e jovens, nas quais varia de 17,5 a 32% (Castellsagué *et al.* 2001, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Rousseau *et al.* 2001, Rousseau *et al.* 2003b, Cho *et al.* 2003, Cushieri *et al.* 2004, Tarkouski *et al.* 2004) e, maior ainda nas portadoras de imunodeficiências (Levi *et al.* 2002, Jamieson *et al.* 2002, Chaturvedi *et al.* 2005, Chaturvedi *et al.* 2005b). Os dados disponíveis mostram que há predomínio dos tipos de alto risco isoladamente, seguido pela infecção mista por tipos de alto e baixo risco (Cushieri *et al.* 2004). Todavia, a análise das taxas de prevalência da infecção por mais de um tipo é dificultada pela pequena quantidade de estudos de base populacional até agora

desenvolvidos e pelo fato de só recentemente, os métodos mais confiáveis de detecção e tipagem tornarem-se disponíveis (Iftner & Villa 2003, Molijn *et al.* 2005).

No câncer cervical, a prevalência da infecção por mais de um tipo varia de 1,8% a 43,8%, (Bosch *et al.* 1995, Herrero *et al.* 2000, Rolón *et al.* 2000, Bachtiry *et al.* 2002, Huang *et al.* 2004, Muñoz *et al.* 2004, Schellekens *et al.* 2004). Todavia, deve-se considerar que a detecção do DNA do vírus em amostras teciduais de câncer fixadas pelo formol é dificultada pela modificação do DNA e pelo fenômeno da integração, o que diminui a sensibilidade dos iniciadores genéricos e pode ter subestimado a prevalência da infecção por mais de um tipo em vários estudos (Bosch *et al.* 1995, Walboomers *et al.* 1999, Bachtiry *et al.* 2002, Iftner & Villa 2003).

Quanto à distribuição dos tipos, os de alto risco oncogênico predominam em mulheres jovens (Herrero *et al.* 2000, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Chan *et al.* 2002) e o HPV 16 é o mais prevalente na população geral, nas portadoras de lesões precursoras e de câncer cervical, no mundo. A prevalência dos outros tipos varia com a região geográfica e com a população estudada (Bosch *et al.* 1995, Noronha *et al.* 1999, Herrero *et al.* 2000, Muñoz 2000, Castellsague *et al.* 2001, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Giuliano *et al.* 2002, Clifford *et al.* 2003, Lee *et al.* 2003, Muñoz *et al.* 2003, Tarkowski *et al.* 2004, Andersson *et al.* 2005, Beerens *et al.* 2005, Brown *et al.* 2005). Os dez tipos mais comuns encontrados no câncer cervical são os tipos 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59 e o 56, com variação geográfica. O HPV 16 ocorre em aproximadamente 50% em todas as regiões geográficas, o HPV 18 em 20% e, juntos, são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical no mundo (Bosch *et al.* 1995, Muñoz 2000, Clifford *et al.* 2003, Muñoz *et al.* 2004, Clifford *et al.* 2006).

Em todas as regiões do Brasil, o HPV 16 também é o tipo mais prevalente em mulheres atendidas em programas de saúde e de triagem para câncer cervical, nas portadoras de lesões precursoras e de câncer (Bosch *et al.* 1995, Franco *et al.* 1995, Franco *et al.* 1999, Noronha *et al.* 1999, Cavalcante *et al.* 2000), o HPV 18, o segundo mais prevalente no câncer nas Regiões Norte, Sudeste e Sul, enquanto, os tipos 31 e 33 ocupam o segundo lugar nas Regiões Nordeste e Centro-Oeste e o 58, nas lesões precursoras e no câncer no Distrito Federal (Noronha *et al.* 1999, Câmara *et al.* 2003, Rabelo-Santos *et al.* 2003).

A variação na prevalência dos tipos com a região geográfica, pode ser atribuída ao perfil de risco da população estudada, à sensibilidade do método de detecção e de tipagem empregados, à qualidade do espécime citológico e/ou histológico coletado e à sua estocagem (Castellsagué *et al.* 2001, Clifford *et al.* 2003, Iftner & Villa 2003, Chaturvedi *et al.* 2005, Clifford *et al.* 2006). Assim, a distribuição e o número dos tipos nas diferentes regiões do mundo podem não corresponder à realidade, pois alguns tipos podem não ter sido detectados (Castellsagué *et al.* 2001).

1.3.2 História natural

A infecção pelo HPV, adquirida pelo contato epitelial principalmente durante as relações sexuais, pode ser contraída também em outras formas de contato, pois ocorre mesmo em mulheres que negam qualquer tipo de atividade heterossexual ou que nunca tiveram relações sexuais (Marazzo *et al.* 2000, Gerberding 2004, Moscicki 2005, Villa 2006). A auto-inoculação explicaria, dentre outros mecanismos, a elevada prevalência da infecção oral nas portadoras do vírus no trato genital (Giraldo 2006).

A incidência e a taxa de resolução são elevadas, principalmente em jovens, nas quais, menos da metade persiste após 6 a 12 meses e, na maioria desaparece dentro de um a dois anos, sem manifestações clínicas. A persistência da infecção, considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento das lesões precursoras, é maior para os tipos de alto risco oncogênico, especialmente para o HPV 16 (Evander *et al.* 1995, Ho *et al.* 1998, Moscicki *et al.* 1998, Franco *et al.* 1999, Moscicki *et al.* 2001, Woodman *et al.* 2001, Kjaer *et al.* 2002, Giuliano *et al.* 2002, Richardson *et al.* 2003, Brown *et al.* 2005, Shew & Fortenberry 2005). O pico de persistência ocorre entre 21 e 30 anos de idade (Cuschieri *et al.* 2005) e apenas 7% a 8% das infecções persistem após cinco anos (Elfgren *et al.* 2000, Molano *et al.* 2003 b).

Vários estudos mostram que a probabilidade de adquirir a infecção por um tipo é maior que para a infecção por mais de um e ambas diminuem com a idade. Apesar disso, a incidência da infecção múltipla é elevada, maior que a esperada pelo acaso (Franco *et al.* 1999, Liaw *et al.* 2000, Thomas *et al.* 2000, Rousseau *et al.* 2001, Rousseau *et al.* 2003 b, Chaturvedi *et al.* 2005 b, Cuschieri *et al.* 2005, Mendez *et al.* 2005). A infecção por um tipo, poderia aumentar a possibilidade de adquirir outro, o que sugere um sinergismo entre uma infecção persistente e a ocorrência de nova infecção (Liaw *et al.* 2000, Rousseau *et al.* 2001, Mendez *et al.* 2005). Porém, não se sabe se alguns tipos apresentam uma probabilidade maior de serem identificados em associação ou se a infecção prévia induz algum grau de imunidade cruzada, o que reduziria a prevalência de tipos geneticamente relacionados (Franco *et al.* 1999, Liaw *et al.* 2000, Thomas *et al.* 2000, Rousseau *et al.* 2001). Todavia há evidências de que os tipos da espécie 9 (HPV 16, 31, 33, 35, 52 e 58) apresentam menor probabilidade de estarem envolvidos em infecções por

mais de um tipo (Liaw *et al.* 2001, Chaturvedi *et al.* 2005b). Por outro lado, há também evidência de associações com significância estatística entre o HPV 18 e os tipos 31, 39, 45 e entre o 16 e o 18 com o tipo 58 (Mendez *et al.* 2005). Desse modo, o maior risco de adquirir um novo tipo poderia ser explicado pelo diferente padrão de transmissão entre as espécies, pela susceptibilidade do hospedeiro, o que facilitaria uma persistência maior e aquisição de novos tipos com a exposição sexual.

A resposta imune celular apresenta um papel central na resolução ou na persistência da infecção. A deficiência na produção de algumas citocinas poderia levar à persistência da infecção, por alterar a apresentação do antígeno às células T. Além disso, a diminuição na densidade de células de Langerhans, observada na infecção pelo HPV, pode decorrer do transporte dos antígenos por essas células aos linfonodos, mas também de mecanismo desconhecido que prejudique a vigilância imune (Scott *et al.* 2001). Já a citotoxicidade das células citotóxicas naturais (NK) contra queratinócitos infectados é importante para evitar o desenvolvimento de lesões ou mesmo levar à sua regressão (Scott *et al.* 2001, Wang & Hildeshein 2003). A ativação dos linfócitos T citotóxicos (TCD8) pelos T auxiliares (TCD4), dirigida às proteínas E6 e E7 do HPV 16 e sua migração, facilitada pelas moléculas de adesão, tem papel importante na proteção contra a infecção persistente (Maciag & Villa 1999, Scott *et al.* 2001, Stern 2005). A aneuploidia das lesões de alto grau torna a célula geneticamente instável, com expressão heterogênea das quimiocinas, moléculas de adesão e citocinas, o que afeta o reconhecimento do antígeno e o recrutamento de linfócitos para o epitélio (Stanley 2001). Assim, na persistência da infecção e no desenvolvimento de lesões há diminuição numérica e alterações morfológica e funcional das células apresentadoras de antígenos com diminuição numérica variável das células T intra-epiteliais (Scott *et al.* 2001).

O papel da imunidade humoral na história natural da infecção começa a ser esclarecido. A infecção natural leva a uma resposta específica de anticorpos ao tipo infectante, com algum grau de reatividade cruzada entre os tipos relacionados filogeneticamente, embora não proteja efetivamente contra infecções subseqüentes (Stern 2005). A soroconversão é lenta, associada a uma maior carga viral, à persistência da infecção e ocorre em 70 a 90% das mulheres aproximadamente oito meses após a aquisição da infecção pelo HPV 16 (Stanley 2001). A detecção de anticorpos fornece informações sobre exposições prévias e a reatividade a múltiplos tipos sinaliza exposição múltipla e seqüencial à infecção. No entanto, pode subestimar a prevalência da infecção, uma vez que nem todos os infectados apresentam anticorpos detectáveis (Touzé *et al.* 2001, Gerberding 2004). Admite-se que os anticorpos dirigidos ao capsídeo viral podem prevenir a infecção, mas a imunidade celular é o fator principal para sua resolução (Stanley 2001, Wang & Hildesheim 2003).

Em adolescentes e jovens, o intervalo entre a aquisição da infecção cervical e o desenvolvimento de lesões citológicas varia de quatro meses a dois anos. As lesões citológicas de baixo grau ocorrem em 15% a 50%, aproximadamente 90% delas regridem e, apenas 3% progridem para lesões precursoras de alto grau após 3 anos de seguimento. Por outro lado, as lesões de alto grau ocorrem em apenas 7% a 11,1% das adolescentes infectadas, após 24 a 36 meses de seguimento, representadas em sua maioria pelas NIC 2, cuja taxa de regressão espontânea assemelha-se às lesões de baixo grau (Ho *et al.* 1998, Moscicki *et al.* 1998, Moscicki *et al.* 2001, Woodman *et al.* 2001, Moscicki 2003, Moscicki 2005, Winer *et al.* 2005). Já em jovens e adultas portadoras de anormalidades citológicas leves e infectadas por tipos de alto risco, a regressão ocorre em apenas 37% após um ano (Nobbenhuis

et al. 2001), embora a progressão para câncer seja rara (Gerberding 2004, Frazer 2006). Assim, a prevalência das lesões de baixo grau, semelhante à prevalência da infecção pelo HPV, apresenta pico entre 20 e 24 anos e declina com a idade, dado que subsidia a hipótese de que representam apenas a replicação do vírus. Ao contrário, a prevalência das lesões de alto grau e a persistência viral, aumentam a partir de 18, anos, com pico dos 24 aos 35 anos. Um segundo pico após 60 anos foi encontrado em alguns estudos. Já o câncer invasor pode ocorrer a partir dos 20 anos, com aumento progressivo até atingir o pico na faixa de 45 a 49 anos (Herrero *et al.* 2000, Solomon *et al.* 2002, Khan & Hillard 2004, Moscicki 2005, INCA 2006).

1.3.3 Fatores de risco para a infecção

Os fatores ligados ao comportamento sexual determinam a exposição e a probabilidade de ocorrer a infecção. Assim, o maior número de parceiros sexuais, especialmente os recentes, e a idade menor que 25 anos são considerados os principais fatores de risco para a infecção pelo HPV (Moscicki *et al.* 1990, Evander *et al.* 1995, Ho *et al.* 1998, Sellors *et al.* 2000, Franco *et al.* 2001, Moscicki *et al.* 2001, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Peyton *et al.* 2001, Giuliano *et al.* 2002, Nonnenmacher *et al.* 2002, Rousseau *et al.* 2003, Tarkowski *et al.* 2004). Vários estudos mostraram que a infecção por tipos de alto risco e por mais de um tipo associam-se à idade jovem, ao início precoce da atividade sexual e ao maior número de parceiros sexuais recentes, o que parece não ocorrer com os de baixo risco (Franco *et al.* 1995, Franco *et al.* 1999, Rousseau *et al.* 2000, Richardson *et al.* 2000, Chan *et al.* 2003, Rousseau *et al.* 2003 a, b), achado, todavia não unânime (Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Peyton *et al.* 2001).

A associação entre o início precoce da atividade sexual e a infecção pode ser explicada, além do comportamento sexual de risco, pela falta de imunidade adquirida de infecções anteriores e pela imaturidade biológica do colo uterino (Moscicki *et al.* 1989, Ho *et al.* 1998, Moscicki *et al.* 1999, Bosch 2002, Kahn *et al.* 2002). O colo de adolescentes é mais vulnerável pela produção inadequada de muco, uma importante barreira física contra agentes infecciosos e pela exposição, nessa faixa etária dos epitélios colunar e metaplásico, mais susceptíveis à infecção (Kahn *et al.* 2002). Todavia, o início precoce da atividade sexual não apresentou associação com a infecção em alguns estudos (Moscicki *et al.* 2001, Peyton *et al.* 2001, Chan *et al.* 2002, Tarkowski *et al.* 2004).

A elevada paridade, pelo trauma do colo, mantém a zona de transformação na exocérvice por vários anos, o que facilita a penetração do HPV e de outros agentes infecciosos (Lorenzato *et al.* 2001, Bosh 2002, Castellsagué *et al.* 2002, Muñoz *et al.* 2002). A relação entre o uso de contraceptivos orais e a infecção é de difícil avaliação pelo fato de seu uso estar vinculado à atividade sexual. A associação varia de ausente (Evander *et al.* 1995, Koutsky 1997, Moscicki *et al.* 1990, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Chan *et al.* 2002, Moreno 2002), limítrofe (Sellors *et al.* 2000, Bosch 2002) e até mesmo a fator de proteção (Matos *et al.* 2003). Assim, o uso de contraceptivos orais não é considerado fator de risco para a aquisição da infecção. O papel do tabagismo é controverso, pois alguns estudos encontraram uma associação positiva com a infecção (Sellors *et al.* 2000, Bosch 2002, Rousseau *et al.* 2003), outros uma associação positiva com os tipos de alto risco (Chan *et al.* 2002) e outra ainda, nenhuma associação (Evander *et al.* 1995, Ho *et al.* 1995, Koutsky 1997, Ho *et al.* 1998, Cavalcante *et al.* 1999, Richardson *et al.* 2000, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Trakowski *et al.* 2004). A infecção cervical pela *C. trachomatis* foi considerada

fator de risco para a infecção pelo HPV em alguns estudos, provavelmente conseqüente a micro-traumatismos, alteração das células epiteliais induzida pela bactéria, ou relacionado à modulação na resposta imune celular do hospedeiro pela bactéria (Antilla *et al.* 2002, Smith *et al.* 2002, Tamin *et al.* 2002, Molano *et al.* 2003 a, Samoff *et al.* 2005). Essa associação, todavia, não foi observada em outros estudos (Moscicki *et al.* 1990, Moscicki *et al.* 2001, Edelman *et al.* 2000).

O comprometimento do sistema imune do hospedeiro também é um importante fator de risco para a infecção (Koutsky 1997). Na mulher infectada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), existe associação entre o nível da imunossupressão, evidenciado pela baixa contagem de linfócitos T CD4 e a prevalência da infecção pelo HPV, bem como da infecção por mais de um tipo do vírus (Jamieson *et al.* 2002, Levi *et al.* 2002). Em adolescentes portadoras do HIV, a predisposição à infecção antecede as alterações nos marcadores clássicos da resposta imune, e está associado com alteração na expressão local das citocinas (Moscicki *et al.* 2000).

Estudos mostraram ainda que a prática de lavar a área genital após a relação sexual é fator de proteção para a infecção por tipos de baixo risco (Richardson *et al.* 2000), enquanto o uso de ducha vaginal aumenta o risco, possivelmente por alterações no pH, na microflora e no muco cervical ou, ainda, por induzir friabilidade no colo (Tarkowski *et al.* 2004), embora evidências indiquem que seu uso não interfere no ecossistema vaginal (Giraldo *et al.* 2005). Já a circuncisão reduz o risco da infecção pelo HPV no homem, procedimento que levaria a redução da infecção e, conseqüentemente do câncer cervical (Castellsagué *et al.* 2002b).

1.3.4 Fatores associados à persistência viral e evolução neoplásica

A persistência da infecção e o desenvolvimento de lesões associam-se a fatores do vírus, do hospedeiro, bem como ambientais, exógenos ou comportamentais. Dentre os fatores do vírus, a exposição limitada dos seus antígenos dificulta o reconhecimento da infecção pelo sistema imune. As células infectadas são descamadas sem lise ao final de seu ciclo e não há viremia. A expressão de grande quantidade de proteínas virais do capsídeo ocorre apenas nas células escamosas em estágio terminal de diferenciação, localizadas na superfície do epitélio, o que dificulta o acesso de células imunocompetentes (Stern 2005). Além disso, os queratinócitos parecem ser menos sensíveis à lise pelas células T citotóxicas que outras células (Scott *et al.* 2001).

O tipo de vírus é importante por determinar a capacidade de induzir infecção persistente e de promover a integração do genoma viral ao do hospedeiro. A expressão dos genes E6 e E7 dos HPV de alto risco inibe a resposta aos interferons, a produção das quimiocinas IL-8 e IP 10 pela célula infectada e a função das células apresentadoras de antígenos (Scott *et al.* 2001, Stanley 2001, Stern 2005). A infecção inicia-se na forma epissomal, mas na maioria das lesões mais avançadas e no câncer, ocorre a integração do genoma do vírus ao do hospedeiro. Com a integração, há inativação da ORF E2 e perda de sua função em reprimir a transcrição dos genes E6 e E7, o que torna a célula geneticamente instável. Além disso, os tipos de alto risco, ao contrário dos de baixo risco, fazem a transcrição do gene E5, que induz proliferação celular (Schiffman *et al.* 2005). Assim, a expressão dos genes E5, E6 e E7 dos HPV de alto risco pode influenciar algumas funções celulares que afetam o reconhecimento do antígeno viral pelo sistema imune, inibe a função das

células de langerhans e o recrutamento de linfócitos para o epitélio. Dificultam então a atuação da imunidade inata e a conseqüente ativação da imunidade adaptativa (Stern 2005, Shew & Fortenberry 2005).

O papel da infecção por múltiplos tipos de HPV na persistência da infecção e no risco para a carcinogênese é controverso. Embora alguns estudos tenham demonstrado aumento na persistência, em imunocompetentes e *in-vitro* (Ho *et al.* 1998, Woodman *et al.* 2001, Molano *et al.* 2003 b, McLaughlin-Drubin & Meyers 2004), o dado não foi observado por outros autores (Liaw *et al.* 2001, Rousseau *et al.* 2001). Entretanto, a infecção por mais de um tipo associou-se a anormalidades citológicas em vários estudos (Evander *et al.* 1995, van den Brule *et al.* 2002, Lee *et al.* 2003, Richardson *et al.* 2003, Tarkouski *et al.* 2004, Chaturvedi *et al.* 2005, Cuschieri *et al.* 2005). Da mesma forma, em estudos sorológicos tipo caso controle e de prevalência prévios a ensaios clínicos sobre a vacina, também foi observado aumento de risco para anormalidades citológicas com a soropositividade para mais de um tipo de HPV (Widerroff *et al.* 1999, Rama *et al.* 2006). Quanto ao grau das anormalidades citológicas nas infecções por mais de um tipo, não houve uniformidade em vários estudos. Alguns autores não observaram diferença (Herrero *et al.* 2000, Cushieri *et al.* 2004), já outros, maior ocorrência nas lesões de baixo (LGSIL) e alto grau (HGSIL) (Kjaer *et al.* 2002), nas atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) (Castellsagué *et al.* 2001), nas lesões de baixo grau (LGSIL) (Cho *et al.* 2003, Rousseau *et al.* 2003b) e, para outros ainda, sua ocorrência foi proporcional ao grau da anormalidade citológica (Fife *et al.* 2001, Beerens *et al.* 2005). Todavia, a associação da infecção por múltiplos tipos com o câncer não foi demonstrada em estudos caso-controle (Rolón *et al.* 2000, Muñoz *et al.* 2003), fato não observado em outro estudo com desenho semelhante (van-der-

Graaf *et al.* 2002). Desse modo, considerando que estudos anteriores empregaram métodos de detecção com menor acurácia para a detecção da infecção simultânea por mais de um tipo, o seu significado clínico e sua relevância para o desenvolvimento das lesões precursoras e do câncer não está ainda esclarecido.

Dentre os fatores do hospedeiro, assume importância a susceptibilidade genética, a competência do sistema imune e a paridade elevada (Ho *et al.* 1998, Maciag & Villa 1999, Pinto *et al.* 2002, Rousseau 2003 b, Stern 2005).

A susceptibilidade genética, evidenciada pela associação entre antecedente de câncer na família e desenvolvimento de lesões precursoras, avaliada em estudo caso-controle conduzido no México (Sánchez *et al.* 2002) e câncer cervical, avaliado em estudo na Coreia (Lee *et al.* 2003) é um fator de risco importante. Dentre os fatores genéticos, o polimorfismo dos genes do MHC e do gene da p53 pode induzir a persistência da infecção pelo HPV e a progressão para o câncer (Maciag & Villa 1999, Wang & Hildesheim, Stanley 2001, Pinto *et al.* 2002, Stern 2005).

Apesar da idade na exposição ser considerada um fator de risco para progressão carcinogênica de várias lesões induzidas por vírus, não há evidência de que a idade na primeira relação esteja associada de forma isolada à persistência da infecção e à progressão neoplásica das lesões induzidas pelo HPV (Evander *et al.* 1995, Koutsky *et al.* 1997, Moscicki *et al.* 2001, Castellsagué *et al.* 2002b). Por outro lado, a exposição contínua da zona de transformação aos estrogênios estimula a atividade mitótica e aumenta a expressão dos genes E6 e E7 dos HPV de alto risco (Doeberitz *et al.* 1997, Elson *et al.* 2000, de Villiers 2002). Assim, a ocorrência tardia da menarca, caracterizada pela produção de níveis crescentes de estrogênios (Speroff *et al.* 1980), seria fator de risco para o desenvolvimento de lesões em

adolescentes uma vez que a replicação do HPV depende do processo de divisão e de diferenciação celular (Moscicki *et al.* 1989, Moscicki *et al.* 1999, Moscicki 2003).

A elevada paridade aumentou o risco para o desenvolvimento de lesão de alto grau e câncer segundo vários estudos (Yoshikawa *et al.* 1999, Adam *et al.* 2000, Muñoz 2000, Kjeilberg *et al.* 2000, Lorenzato *et al.* 2001, Franco *et al.* 2001, Castellsagué *et al.* 2002, Muñoz *et al.* 2002, Sánchez *et al.* 2002, Lee *et al.* 2003, Molano *et al.* 2003, Gerberding 2004, Moscicki 2005). Um amplo estudo envolvendo quatro continentes, coordenado pela IARC, observou associação entre o número de gravidezes a termo, em mulheres infectadas pelo HPV, e o desenvolvimento do câncer cervical. Assim, a diminuição da paridade ocorrida nas últimas décadas explicaria em parte a tendência de redução tanto na incidência como na mortalidade por câncer cervical em algumas populações (Muñoz *et al.* 2002, Bosch 2002). O perfil hormonal da gravidez, por interferir na resposta imune ao vírus, possibilitaria aumento da replicação e da expressão dos genes E6 e E7, o que favoreceria a persistência e a progressão neoplásica em multíparas (Doeberitz *et al.* 1997, Castellsagué *et al.* 2002, de Villiers 2002, Muñoz *et al.* 2002). A baixa idade na primeira gravidez também foi considerada fator de risco por alguns autores (Yoshikawa *et al.* 1999, Lorenzato *et al.* 2001). O colo de mulheres jovens grávidas infectados pelo HPV provavelmente é mais vulnerável à progressão neoplásica pela maior atividade mitótica na zona de transformação.

A resposta imune celular apresenta um papel central na resolução e na persistência da infecção, como mostra a elevada prevalência da infecção bem como da ocorrência simultânea por mais de um tipo, das lesões de alto grau e do câncer entre as mulheres imunossuprimidas (Moscicki *et al.* 2001, Levi *et al.* 2002, Jamieson

et al. 2002, Castellsagué *et al.* 2002, Pinto *et al.* 2002, Levi *et al.* 2004, Moscicki *et al.* 2004)

Dos fatores ambientais, exógenos ou comportamentais destacam-se tabagismo, uso de contraceptivos orais, fatores nutricionais, trauma e reação inflamatória do colo, bem como infecções genitais. Vários autores demonstraram a importância do tabagismo como fator de risco para o desenvolvimento de lesões, em relação direta com a intensidade e duração do hábito (Franco *et al.* 1999, Adam *et al.* 2000, Kjellberg *et al.* 2000, Moscicki *et al.* 2001, Bosch 2002, Castellsagué *et al.* 2002, Pinto *et al.* 2002, Lee *et al.* 2003, Moscicki 2005). O hábito de fumar compromete a resposta imune local por ocasionar diminuição das células de langerhans da mucosa, por ação direta (Castellsagué *et al.* 2002), ou por inativação local de folatos induzidos pelos constituintes do fumo (Piyathilake *et al.* 2004). Além disso, a nicotina presente no muco cervical poderia atuar em sinergismo com o HPV, por exercer ação mitogênica direta, induzindo mutação e dano ao DNA das células (Castellsagué *et al.* 2002).

O papel dos contraceptivos orais na progressão das lesões é controverso (Castellsagué *et al.* 2002, Pinto *et al.* 2002). Em alguns estudos, não foi observada tendência para a persistência da infecção nem para o desenvolvimento de lesões precursoras e do câncer (Ho *et al.* 1995, Moscicki *et al.* 2001, Cavalcante *et al.* 2000, Efgren *et al.* 2000, Kjeilberg *et al.* 2000, Molano *et al.* 2003), bem como, associação com a quantidade de folatos na dieta, um dos mecanismos admitidos para explicar o aumento de risco com seu uso (Kjeilberg *et al.* 2000). No entanto, vários estudos sugerem que o uso dos contraceptivos orais por períodos superiores a 5 anos, especialmente entre multíparas, aumenta o risco de progressão, possivelmente por

aumentar a expressão dos genes E6 e E7 e facilitar a integração do genoma viral ao do hospedeiro (Muñoz 2000, Franco *et al.* 2001, Bosch 2002, de Villiers 2002, Moreno *et al.* 2002, Muñoz *et al.* 2002, Gerberding 2004, Moscicki 2005).

A *C. trachomatis* apresenta grande afinidade pelo epitélio glandular e pelas células metaplásicas do colo, é capaz de inibir funções do ciclo celular como a apoptose (Guimarães *et al.* 2002) e de induzir, na zona de transformação, alterações na expressão de genes reguladores do potencial carcinogênico, independentes da infecção por tipos de HPV alto risco. Essas alterações culminariam com dano genético à célula e favoreceriam a transformação neoplásica do epitélio cervical (Schlott *et al.* 2005). Além disso, alguns autores observaram que se associa à infecção pelo HPV e às anormalidades citológicas (Antilla *et al.* 2002, Tamin *et al.* 2002, Samoff *et al.* 2005), fato não observado em outros estudos (Moscicki *et al.* 1990, Edelman *et al.* 2000, Moscicki *et al.* 2001, Molano *et al.* 2003 a). Existem evidências de que a infecção pela *C. trachomatis* associa-se à persistência da infecção pelo HPV, possivelmente relacionada ao comprometimento da resposta imune celular, mas também pela reação inflamatória crônica associada a esta e a outras infecções de transmissão sexual (Castle & Giuliano 2003, Samoff *et al.* 2005, Shew *et al.* 2005). Em estudo caso-controle foi demonstrada associação entre a soropositividade para a *C. trachomatis* e o câncer entre as infectadas pelo HPV, proporcionalmente maior em relação ao título de anticorpos (Smith *et al.* 2002). No entanto, a relação entre a infecção pela *C. trachomatis* e pelo HPV não está ainda esclarecida. É possível que a infecção não tenha relação com a carcinogênese cervical, que induza a progressão neoplásica em sinergia com o HPV (Antilla *et al.* 2002, Muñoz *et al.* 2002, Smith *et al.* 2002, Tamin *et al.* 2002, Gerberding 2004,

Samoff *et al.* 2005, Moscicki 2005), ou que seja um fator independente no desenvolvimento das lesões precursoras e do câncer cervical (Schlott *et al.* 2005).

Pouco se conhece a respeito do papel da dieta na carcinogênese cervical (Muñoz 2000, Franco *et al.* 2001, Castellsagué *et al.* 2002, Castle & Giuliano 2003). Há evidências de que a ingestão de folatos e das vitaminas B6 e B12 possam reduzir o risco de uma lesão intra-epitelial, mediada por polimorfismo genético, embora não aceite de forma unânime (Kjellberg *et al.* 2000). Em um estudo prospectivo, o nível sérico elevado de folato associou-se, de forma independente, à menor aquisição e duração da infecção por HPV de alto risco. A redução da imunocompetência associada à deficiência de folato aumentaria o risco da infecção por múltiplos tipos e induziria uma maior carga viral, o que facilitaria a integração do genoma do vírus ao do hospedeiro. Demonstrou-se que um local do cromossomo do hospedeiro sensível à deficiência de folatos coincide com o local de integração do HPV 16 e 18. Dessa forma, a diminuição da persistência da infecção relacionada ao elevado nível de folato pode resultar da não integração do genótipo viral ao do hospedeiro (Piyathilake *et al.* 2004).

1.4 COMPORTAMENTO SEXUAL NA ADOLESCÊNCIA

Atualmente, no Brasil há tendência que a atividade sexual inicie mais precocemente, já na primeira metade da adolescência, diferente do que ocorria nas gerações anteriores (Brasil *et al.* 2000, MS 2000, Borges *et al.* 2002, Miranda *et al.* 2005). A média de idade no início da atividade sexual, na faixa de idade de 16 a 19 anos, era de 15,3 anos entre homens e 16 anos entre as mulheres em 1984 (MS 2000). Já em 2000 foi muito próxima em ambos os sexos, o que mostra maior

tendência de antecipação da atividade sexual no sexo feminino (média: 14,9 para homens e 15,2 para mulheres). Além do início cada vez mais precoce da atividade sexual, a maioria dos adolescentes não faz uso de métodos de proteção contra as infecções de transmissão sexual e existe uma diferença de idade entre os parceiros maior para as adolescentes do sexo feminino, do que em outras faixas etárias (Borges *et al.* 2002, Vieira *et al.* 2004). O relacionamento com parceiros de idade maior, mais experientes, mais expostos às infecções de transmissão sexual, aumenta o risco para a aquisição da infecção pelo HPV. Embora o surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida tenha suscitado uma intensa divulgação dos métodos de proteção nas relações sexuais, pelas políticas de saúde, inclusive na mídia, o risco para adquirir uma infecção de transmissão sexual parece não ter mudado, possivelmente em decorrência do crescimento da atividade sexual entre adolescentes, inclusive no Brasil e também em Goiás (MS 2000, Vieira *et al.* 2004).

O maior nível de escolaridade no Brasil associa-se positivamente ao início mais tardio da atividade sexual e ao uso mais freqüente de preservativo pelo parceiro, igualando nesse aspecto ao observado nos países desenvolvidos (MS 2000, Leite *et al.* 2004, Miranda *et al.* 2005). Todavia, mesmo nos EUA, o conhecimento sobre outras infecções de transmissão sexual que não a infecção pelo HIV, nessa faixa etária é superficial (Clarck *et al.* 2002, Frazer *et al.* 2006), e entre adolescentes de uma área urbana no Canadá, com nível de escolaridade adequado à faixa etária, o conhecimento a respeito da infecção pelo HPV e sobre a triagem do câncer cervical mostrou-se baixo (Dell *et al.* 2000).

A atividade sexual na adolescência é um comportamento de risco para a aquisição das infecções de transmissão sexual, com ocorrência de gravidez,

implicação social, econômica e legal (MMWR 2002, Sulak 2004). Na adolescência, a susceptibilidade para adquirir infecções é maior pela falta de exposição prévia a agentes infecciosos, pela imaturidade biológica do colo uterino e pela queda maior da imunidade da mucosa na primeira fase e na metade do ciclo menstrual (Shrier *et al.* 2003, Moscicki 2003, Khan & Hillard 2004). Aproximadamente 50% de adolescentes e jovens adquirem a infecção pelo HPV dentro de cinco anos do início da atividade sexual (Frazer *et al.* 2006). Desse modo, o risco em adquirir a infecção pelo HPV é elevado mesmo para aquelas com parceiro único e ocorre precocemente após o início da atividade sexual. Poderia, portanto, ser considerada uma consequência freqüente da atividade sexual precoce (Woodman *et al.* 2001, Collins *et al.* 2002, Moscicki 2005).

Além de ser a infecção de transmissão sexual mais prevalente em adolescentes, a freqüência de anormalidades citológicas induzidas pela infecção é também mais elevada nessa faixa etária, com tendência a aumento nas últimas décadas, em paralelo com a precocidade sexual. (Mount & Papillo 1999, Utogawa *et al.* 2000, Silva *et al.* 2002, Longato Filho *et al.* 2003, Moscicki 2003, Brown *et al.* 2005). Assim, a infecção pelo HPV, com elevada prevalência nessa faixa etária, está incluída entre as mais importantes pela sua associação com uma variedade de cânceres ano-genitais (Sulak 2004, Shew & Forterberry 2005, Kahn 2005). Desse modo, as adolescentes constituem um importante alvo para a implantação de medidas de prevenção primária que visam diminuir a disseminação e a prevalência da infecção, incluindo medidas educativas e a imunização ativa por meio de vacinas.

1.5 MEDIDAS DE PREVENÇÃO

Como o HPV é um vírus de transmissão sexual, em nível populacional, sua incidência e prevalência certamente diminuiriam com a limitação do número de parceiros sexuais, o estímulo a relações monogâmicas e o uso do preservativo pelo parceiro (MMWR 2002, Khan & Hillard 2004, Baseman 2005).

O preservativo masculino, considerado efetivo na prevenção da transmissão do HIV, teve a eficácia questionada na infecção pelo HPV, pois as lesões infectantes podem estar em locais não protegidos pelo dispositivo, embora estudos *in-vitro* tenham demonstrado a impermeabilidade do látex a esse vírus (Koutsky 1997, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Shew & Fortenberry 2005, Villa 2006). No entanto, vários estudos demonstraram proteção contra infecção por múltiplos tipos, verrugas genitais, lesões precursoras e câncer (Richardson *et al.* 2000, Moscicki *et al.* 2001, Manhart & Koutsky 2002, MMWR 2002, Rousseau *et al.* 2003). Os dados acima, aparentemente contraditórios poderiam ser explicados pela menor carga viral transmitida, bem como pela redução na exposição a co-fatores, como outras infecções de transmissão sexual e reação inflamatória crônica, o que diminui a possibilidade de infecção persistente e de desenvolvimento de lesões (Castle & Giuliano 2003, Gerberding 2004, Moscicki 2005). Todavia, dados recentes de estudos longitudinais evidenciam que o uso correto e consistente do preservativo masculino reduz o risco de transmissão da infecção pelo HPV e/ou a carga viral transmitida, a persistência da infecção e aumenta significativamente as taxas de resolução da infecção e das lesões cervicais (Shew *et al.* 2006, Steiner & Willard 2006, Winer *et al.* 2006,).

O teste de Papanicolaou, em programas organizados de triagem, permanece a técnica padrão para a detecção de lesões precursoras por propiciar diminuição acentuada na incidência e mortalidade por câncer cervical. Todavia, a baixa sensibilidade e especificidade do método e o elevado custo da triagem citológica levou a busca de métodos alternativos que sejam adequados à realidade de países sem programas de triagem, como a inspeção visual do colo a olho nu após aplicação do ácido acético, a cervicografia e a detecção do DNA do HPV (Meijer & Walboomers 2000, Alves *et al.* 2004, Cuschieri *et al.* 2005b).

Recentemente, o desenvolvimento de vacinas constitui uma estratégia promissora de prevenção primária da infecção pelo HPV e conseqüentemente do câncer cervical e das várias manifestações induzidas pelo vírus em outros sítios anatômicos. Vacinas elaboradas com partículas semelhantes aos vírus (VLP), contendo os antígenos do capsídeo sem o DNA são derivadas das proteínas estruturais L1 (zur-Hausen 2002, Khan 2005, Frazer *et al.* 2006, Villa 2006). A injeção intramuscular das VLP estimula resposta imune maior que a induzida pela infecção natural, capaz de impedir a infecção pelos tipos contidos na vacina bem como as lesões precursoras do câncer por eles induzida (Kostsky *et al.* 2002, Harper *et al.* 2004, Villa *et al.* 2005, Harper *et al.* 2006, Villa 2006). A resposta de anticorpos séricos é pelo menos 50 vezes maior que a produzida na infecção natural (Khan 2005, Frazer 2006). Estima-se uma proteção de 70% contra o câncer cervical de uma vacina contra os tipos 16 e 18 com maior impacto na Ásia, Europa e América do Norte. Com a inclusão dos sete tipos mais freqüentes a prevenção atingiria 87% com pequena variação regional (Muñoz *et al.* 2004).

Os ensaios clínicos demonstraram que a vacina previne pelo menos 90% das infecções e das lesões induzidas pelos tipos alvo (Koutsky *et al.* 2002, Harper *et al.* 2004, Villa *et al.* 2005, Harper *et al.* 2006). A vacina contra os tipos 16 e 18, após 4 a 5 anos de seguimento, mostrou-se altamente imunogênica, segura, com proteção cruzada contra os tipos 45 e 31, o terceiro e quarto tipos mais comuns associados ao câncer (Harper *et al.* 2006). Em junho de 2006, o FDA aprovou a primeira vacina para prevenção específica de câncer, contra os HPV 16 e 18 e de verrugas genitais contra os tipos 6 e 11 para mulheres na faixa de idade de 9 a 26 anos (FDA News 2006). Assim, a vacinação precoce de mulheres e homens, antes do início da vida sexual, poderá reduzir a incidência do câncer cervical e também a de outros cânceres e verrugas ano-genitais induzidas pelo HPV (Kahan 2005, Villa 2006).

O custo com a triagem citológica e com o tratamento das lesões pré-cancerosas é elevado, todavia, não há ainda como considerar a possibilidade da substituição dos programas de triagem pela vacina. A vacina não protege contra todos os tipos de alto risco, não se conhece a duração da imunidade após 5 anos (Goldie *et al.* 2004, Harper *et al.* 2006), a proporção de vacinados que não apresenta resposta, o impacto na proteção contra outros tipos (Goldie *et al.* 2004) e a interação entre os tipos em infecções múltiplas (Rousseau *et al.* 2001, Rousseau *et al.* 2003 b). Análises de custo e efetividade estimam que a vacinação associada à triagem citológica poderia apresentar vantagens em relação ao modelo atual em alguns países. A elevada eficácia da vacina em prevenir anormalidades citológicas pelos tipos 16 e 18 reduziria os custos da triagem cervical, por retardar seu início, aumentar o intervalo entre os exames e diminuir o número de mulheres que necessitam de uma citologia adicional, colposcopia e tratamento de lesões precursoras (Goldie *et al.* 2004, Khan 2005, Villa 2006). Todavia, a redução de

custos pode ser maior, uma vez que esses estudos não levaram em conta a redução potencial dos custos com o tratamento do câncer cervical, vulvar, anal, peniano e oral, bem como das verrugas genitais (Khan 2005, Villa 2006). Assim, com o advento da vacina, que conduz a uma perspectiva otimista na prevenção contra a infecção e consequentemente contra o câncer cervical, e com a melhoria no método citológico e definição do desempenho dos testes moleculares para a detecção da infecção pelo HPV, modificações das recomendações, provavelmente ocorrerão ainda nos próximos anos (Goldie *et al.* 2004, Muñoz *et al.* 2004).

2. JUSTIFICATIVA

A disponibilidade atual de técnicas de biologia molecular com acurácia elevada para detecção e genotipagem do HPV permite avanços no estudo da epidemiologia da infecção, por possibilitar a detecção de uma gama de tipos e da infecção simultânea por mais de um tipo de HPV (Gravitt *et al.* 2000, Coutlée *et al.* 2002, Iftner & Villa 2003, Giovannelli *et al.* 2004, Molijn *et al.* 2005). Todavia, até o ano 2000, poucos estudos avaliaram esse tema (Thomas *et al.* 2000, Rousseau *et al.* 2001, Liaw *et al.* 2001, Rousseau *et al.* 2003, Rousseau *et al.* 2003b). As informações de base populacional sobre a prevalência da infecção por um, dois e mais de dois tipos, bem como das espécies filogenéticas em diferentes faixas etárias, são limitadas (Herrero *et al.* 2000, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Matos *et al.* 2003). Como a prevalência da infecção e a distribuição dos tipos variam em diferentes países e, dentro do mesmo país, nas diferentes regiões, os fatores de risco para a infecção e para indução de anormalidades citológicas necessitam ser avaliados em estudos de base populacional em cada região, tanto assim que a IARC promove pesquisas sobre a infecção em todo o mundo (Matos *et al.* 2003, Peyton *et al.* 2001, Bosch *et al.* 1995, Castellsaqué *et al.* 2001).

Em estudos anteriores, dentro do projeto de pesquisa “Estudo das doenças sexualmente transmissíveis em adolescentes do Distrito Sanitário Noroeste do Município de Goiânia: prevalência e validação do diagnóstico de cervicite por escore de risco e exame ginecológico”, realizado em Goiânia, foi feita a detecção e a genotipagem do HPV (Daud 2005), determinada a prevalência e os fatores sócio-demográficos e comportamentais associados à infecção pela *C. trachomatis* e às anormalidades citológicas (Cortês 2005, Garcia 2005). Até o momento, nenhum

estudo de base populacional avaliou a prevalência da infecção segundo o número de tipos e as espécies filogenéticas do HPV, bem como os fatores associados à estas variáveis, em adolescentes no Brasil.

A prevalência elevada da infecção pelo HPV e de anormalidades citológicas observadas em adolescentes sexualmente ativas, em Goiânia, dentro desta linha de pesquisa, mostra a importância deste estudo. Conhecer a prevalência da infecção por um, dois e mais de dois tipos de HPV na adolescência fornece subsídios para indicar a idade conveniente de início da vacinação. Assim, o presente estudo, de base populacional em Goiânia, Goiás, mediante testes moleculares com acurácia elevada objetiva conhecer a prevalência, de acordo com o número de tipos e espécies filogenéticas, bem como fatores associados à infecção por um e por mais de um tipo de HPV e às anormalidades citológicas com vistas a identificar medidas de prevenção contra a infecção.

3. OBJETIVOS

3.1. Estimar a prevalência da infecção pelo HPV do colo uterino em adolescentes sexualmente ativas, quanto ao número de tipos e de espécies filogenéticas, segundo a classificação do Comitê Internacional para Taxonomia de Vírus.

3.2. Identificar fatores associados à infecção do colo uterino pelo HPV, segundo o número de tipos e o potencial oncogênico do vírus.

3.3. Avaliar a associação entre anormalidades citológicas e a infecção pelo HPV, quanto ao número de tipos e espécies filogenéticas,

3.4. Avaliar a possível associação das anormalidades citológicas com a infecção cervical pela *Chlamydia trachomatis* e tabagismo, estratificada pela presença da infecção pelo HPV.

4. METODOLOGIA

O presente faz parte de uma linha de pesquisa sobre infecções de transmissão sexual na adolescência dentro do projeto denominado “Estudo das doenças sexualmente transmissíveis em adolescentes do Distrito Sanitário Noroeste do Município de Goiânia: prevalência e validação do diagnóstico de cervicite por escore de risco e exame ginecológico”, cujos objetivos foram determinar a prevalência da infecção cervical por papilomavírus humano, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, validar o escore de risco e estudar o comportamento sexual das adolescentes do sexo feminino, residentes no referido distrito.

4.1 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Estudo de prevalência desenvolvido em Goiânia, Goiás, no período de agosto de 2002 a dezembro de 2003. A população estudada foi de 4.091 adolescentes do sexo feminino, na faixa etária de 15 a 19 anos, residentes no Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, atendidas pelas agentes de saúde das 42 equipes do Programa de Saúde da Família. A amostra planejada foi de 588 adolescentes sexualmente ativas. Este cálculo levou em consideração a prevalência mínima de 4% da infecção gonocócica (Daud 2005), uma das infecções de transmissão sexual estudadas, com precisão de 1,5% e nível de significância estatística de 5%, estimativa de que 60% das adolescentes eram sexualmente ativas e índice de recusa de 10%. Foi então planejada a convocação de 1078 adolescentes selecionadas por sorteio aleatório sistemático, de duas em duas entre as famílias com adolescentes nessa faixa etária e sexo.

O projeto piloto mostrou que 51% de adolescentes eram sexualmente ativas e a amostra total foi recalculada para 1.764, considerando a porcentagem de

comparecimento obtido de 50%. Foram convidadas por carta 1539 adolescentes pertencentes às famílias sorteadas, e agendadas para comparecimento ao posto de saúde mais próximo de sua residência. Deixaram de comparecer à unidade de saúde 625 (40,6%) adolescentes em decorrência de mudança de endereço (53,6%), idade abaixo de 15 e acima de 19 anos (26,6%), presença de gravidez (14,2%) e outros (5,6%). Compareceram 914 (59,3%) das quais 472 (51,6%) eram sexualmente ativas. Destas, quatro recusaram a participar do estudo e 36 foram excluídas por relatarem fluxo menstrual, uso de medicação tópica vaginal, de antibióticos nos últimos 15 dias e/ou relação sexual nas 48 horas anteriores. Desse modo, a amostra foi constituída por 432 adolescentes. Essa amostra permite estimar a prevalência de 5% de infecção por múltiplos tipos de HPV com precisão de 2%.

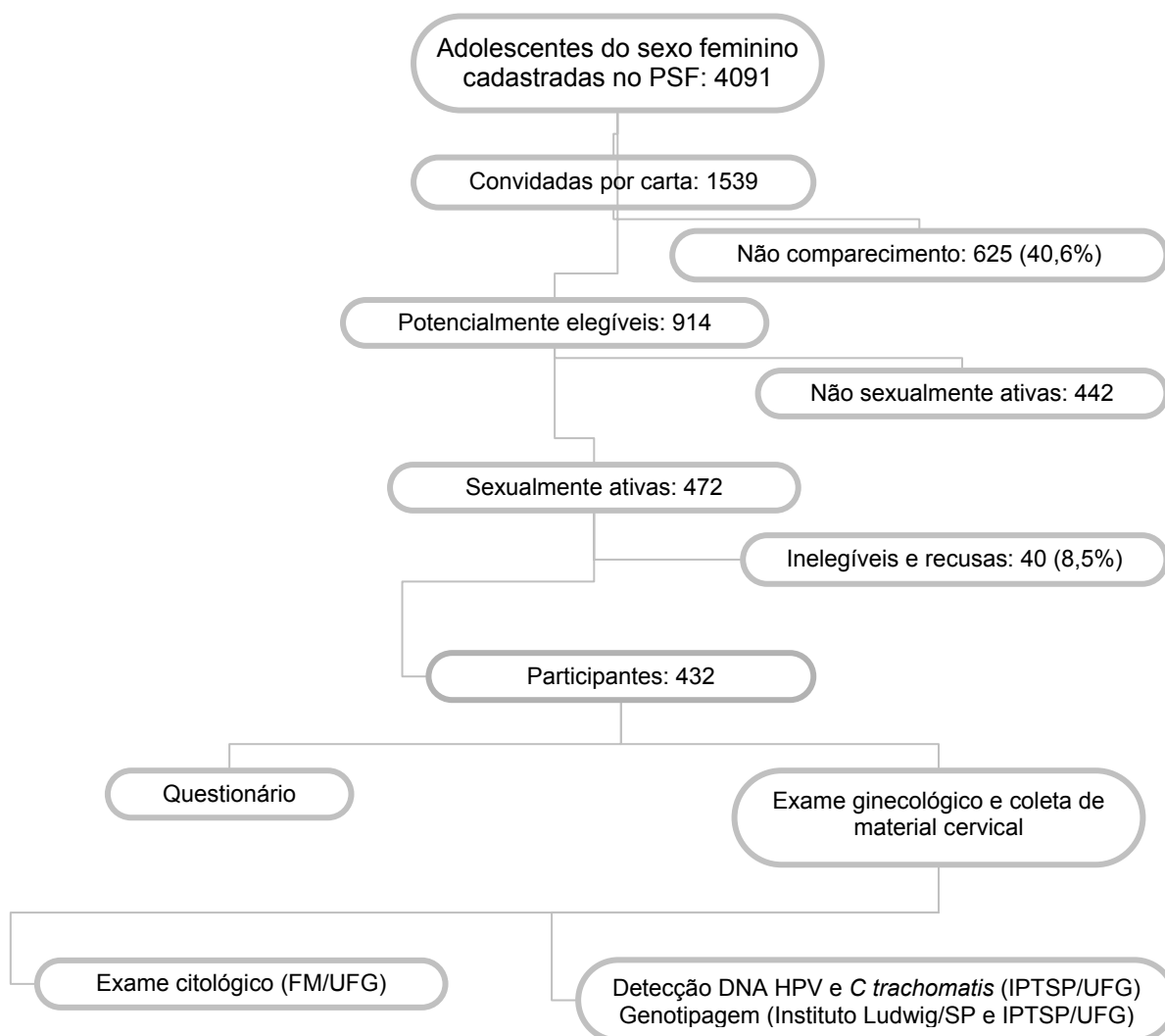


Figura 1. Constituição da amostra populacional das adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.

4.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados nos dezoito Postos de Saúde da Família do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 5) pelas adolescentes que atenderam ao convite feito previamente. Uma entrevista, conduzida por médica especialista em adolescentes mediante o Questionário 1 (anexo 6), incluiu questões sócio-

demográficas, de saúde, início ou não da atividade sexual e situação sócio-cultural de familiares. As sexualmente ativas responderam ao Questionário 2, auto aplicável, sobre conhecimentos à respeito de DST/Aids, cujos dados não foram utilizados no presente estudo e, foram convidadas a participar da pesquisa sobre DST. Após assinarem o segundo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 7) foram encaminhadas para consulta ginecológica com entrevista sobre prática sexual, vida reprodutiva, sintomas ginecológicos e exame físico com coleta de material cervical para exames. As adolescentes que não haviam iniciado a atividade sexual receberam orientações gerais sobre saúde

4.4 INVESTIGAÇÃO DOS FATORES DE RISCO

Foram estudados como potenciais fatores de risco para a infecção os dados sócio-demográficos, sobre o comportamento sexual, antecedente de gravidez e história de tabagismo, assim categorizados:

- a- Idade de 15 a 17 e de 18 a 19 anos.
- b- Escolaridade até 8 anos e acima de 8 anos.
- c- Estado civil em solteira/divorciada/desquitada como “sem união estável” e casada/vive junto, como “casada/união estável”.
- d- Tabagismo em sim e não.
- e- Idade no início da atividade sexual, de 10 a 15 e de 15 a 19 anos.
- f- Idade na menarca, de 9 a 12 anos e de 13 a 17.

- g- Uso de preservativo em nunca/ocasionalmente e regularmente.
- h- Número de parceiros sexuais em até 3 e mais de 3.
- i- Novo parceiro sexual nos últimos três meses em sim e não.
- j- Número de parceiros sexuais nos últimos três meses, em mais de 1 e até 1.
- k- História de gravidez em sim e não.
- l- Idade na primeira gravidez em até 15 anos e após 15 anos.
- m- Idade ginecológica em até 2 e mais de 2 anos, variável definida como a diferença em anos entre a idade na menarca e a idade no início da atividade sexual
- n- Infecção pela *C. trachomatis* em presente e ausente, confirmada pela técnica PCR.

4.5 OBTENÇÃO DOS ESPÉCIMES PARA EXAMES LABORATORIAIS

O esfregaço citológico foi feito com material coletado da ectocérvice e do canal cervical com espátula de Ayre e escovas de cerdas plásticas tipo *cytobrush* e imediatamente fixado em álcool/éter (Garcia 2005).

O espécime da ecto e endocérvice para estudo molecular do HPV foi coletado com o emprego de uma escova tipo *cytobrush* e da *C. trachomatis* com um *swab* apropriado. Os espécimes foram preservados em dois tubos Falcon contendo 1 ml

de solução tampão, TRIS-EDTA (TRIS 10 mM pH 7,5 e EDTA 1mM pH 8,0) para o HPV e tubo de coleta Roche para a *C. trachomatis*. Os tubos foram mantidos em recipiente refrigerado até serem, no mesmo dia, encaminhados ao Laboratório de Imunologia Celular do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP/UFG), onde foram estocados entre 2°C e 8°C, por no máximo três dias. Posteriormente as suspensões de células foram congeladas a – 80°C (Daud 2005, Cortês 2005).

4.6 EXAME CITOLÓGICO

O estudo dos esfregaços citológicos foi realizado no Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM/UFG), com revisão dos esfregaços por examinador único, empregando-se a Classificação Citológica de Bethesda (Solomon *et al.* 2001). Os resultados foram categorizados em normal e com anormalidades.

4.7 DETECÇÃO E IDENTIFICAÇÃO GENOTÍPICA DO HPV

A extração do DNA foi feita por adição de solução de fenol-clorofórmio-isoamílico. Para a precipitação acrescentou-se NaCl, o espécime foi centrifugado, purificado e estocado a -20°C até a realização da PCR. Para a detecção do DNA foram empregados os iniciadores de consenso PGMY09 /PGMY11. Em todas as reações foram empregados controles positivo para o DNA do HPV (SiHa-HPV-16) e negativo (água destilada). A qualidade do DNA foi avaliada pela detecção e

amplificação de 110 pares de bases do gene da β -Globina humana, pelos iniciadores PCO3/PCO4 (Daud 2005).

A genotipagem das amostras positivas para o DNA do HPV foi realizada pela análise do polimorfismo dos fragmentos gerados pelas enzimas de restrição *BanHI*, *Ddel*, *HaeIII*, *HinfI*, *PstI*, *RsaI* e *SauI3aI* e pela hibridização reversa *line blot*, empregando tiras de hibridização contendo 29 sondas de oligonucleotídeos específicas para 27 tipos individuais de HPV e 2 sondas para β -Globina (*Roche Molecular Systems, INC.*). Para a realização da hibridização reversa *line blot* a PCR das amostras positivas foi repetida empregando-se os iniciadores biotinilados PGMY09/11, PCO4 e GH20 (β -Globina). A extração, precipitação, purificação e detecção do DNA do HPV pela PCR, bem como a genotipagem por RFLP das 432 amostras foi realizada no Departamento de Imunologia do IPTSP/UFG. Já a repetição da PCR e a genotipagem por hibridização reversa *line blot* das amostras positivas foi realizada no Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, São Paulo, Brasil (Daud 2005).

Os tipos do HPV foram classificados em baixo e alto risco oncogênico e agrupados em espécies com base no padrão filogenético, conforme a classificação proposta pela ICTV (Quadro 1) (de Villiers *et al* 2004).

4.8 DETECÇÃO DA *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

A PCR foi realizada com os iniciadores CP24 e CP27 para amplificar uma seqüência de aproximadamente 207 nucleotídeos do DNA do plasmídeo críptico da *C. trachomatis*. Os controles positivos e negativos foram incluídos em cada ensaio. O

controle interno do teste para detectar inibidores da TaqDNApolimerase foi utilizado em cada reação de amplificação. A amplificação, desnaturação e detecção do produto amplificado foi realizada no Departamento de Imunologia do IPTSP/UFG (Côrtes 2005).

4.9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram codificados e armazenados no programa EpiData. Para análise os arquivos foram transferidos para os aplicativos de análise estatística *Epi Info* na versão 6.0 e *Statistical Package for Social Sciences*.

Foi realizada a análise descritiva das características sócio-demográficas, do comportamento sexual, da vida reprodutiva e tabagismo. Para as variáveis categóricas foi calculada a distribuição percentual com os respectivos IC95%.

Análise de regressão logística não condicional foi realizada para identificar os fatores associados à infecção pelo HPV. As adolescentes infectadas foram comparadas às não infectadas. Em uma segunda análise foram incluídas apenas adolescentes infectadas. Nesta, as infectadas por múltiplos tipos foram comparadas às infectadas por um tipo.

Foram construídos mais dois modelos restritos à detecção de HPV de alto risco oncogênico. No primeiro foram avaliados os fatores de risco para a infecção por pelo menos 1 tipo de alto risco e no segundo, a comparação foi realizada entre um e pelo menos mais de 1 tipo de alto risco. Após teste de interação, as variáveis com valores de $p < 0,10$ na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão.

Calculou-se o OR e o OR ajustado com os respectivos IC95% e nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Para avaliar a associação entre anormalidades citológicas e número de tipos e espécies filogenéticas do HPV foi realizada análise univariada do tipo caso-controle. Já, para avaliar a associação entre anormalidade citológica e infecção pelo HPV, pela *C. trachomatis* e tabagismo foi realizada análise estratificada de Mantel e Haenszel. Calculou-se a razão de Odds (OR), a OR ajustada (OR_{MH}) e os respectivos IC95%, com nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

4.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa denominado “Estudo das doenças sexualmente transmissíveis em adolescentes do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia: prevalência e validação do diagnóstico de cervicite por escore de risco e exame ginecológico”, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (CEPMHA/HC/UFG), protocolo 081/2001 (anexo 9).

A pesquisa foi preliminarmente denominada “Adolescer com Saúde” para que não houvesse identificação pública das adolescentes sexualmente ativas. As participantes foram informadas sobre os objetivos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 5 e 7). As entrevistas foram realizadas em local privado, o que assegurou a confidencialidade das informações. Para as adolescentes com anormalidades citológicas foi oferecida nova consulta ginecológica com coleta de material cervical para estudo citológico e/ou colposcopia se

necessária. As infectadas pela *C. trachomatis* e seus parceiros sexuais foram tratados.

O projeto foi financiado pelo Ministério da Saúde – Coordenação Nacional de DST/AIDS – UNESCO (CFA 670/01) e apoiado pela Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, Goiás.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A média da idade das 432 adolescentes foi de 17,2 com desvio padrão de 1,3 anos, 247 (57,2%) tinham até oito anos de escolaridade, 291 (67,4%) eram solteiras, 200 (46,3%) tinham renda familiar inferior a dois salários mínimos e 50 (11,6%) eram fumantes. A média da idade na menarca foi $12,5 \pm 1,3$ anos, 264 (61,1%) tiveram a primeira relação sexual até os 15 anos, 76 (17,6%) com mais de três parceiros, 141 (32,6%) tinham parceiros fixos e 63 (14,6%) referiram um novo parceiro nos últimos três meses. Apenas 87 (20,1%) relataram uso de preservativo pelo parceiro em todas as relações sexuais, 180 (41,7%) referiram gravidez e dessas, 82 (19%) até os 15 anos (Tabela 1).

Tabela 1. Características sócio-demográficas, de comportamento sexual e antecedente de gravidez das 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.

Variáveis	n	%
Idade (anos)		
15	54	12,5
16	87	20,1
17	96	22,2
18	107	24,8
19	88	20,4
Nível de escolaridade (anos)		
Até 4	19	4,4
5 a 8	228	52,8
Acima de 8	184	42,6
Sem informação	1	0,2
Estado civil		
Sem união estável	291	67,4
Casada/União estável	141	32,6
Renda familiar (salário mínimo)		
Abaixo de 2	200	46,3
2 a 4	159	36,8
Acima de 4	49	11,3
Sem informação	24	5,6
Tabagismo		
Sim	50	11,6
Não	382	88,4
Idade na menarca (anos)		
Abaixo de 12	223	51,6
De 13 a 17	207	47,9
Sem informação	2	0,5
Idade na primeira relação sexual (anos)		
Até 15	264	61,1
Acima de 15	168	38,9
Número de parceiros sexuais		
Até 3	356	88,4
mais de 3	76	17,6
Novo parceiro nos últimos três meses		
Sim	63	14,6
Não	369	85,4
Uso do preservativo pelo parceiro		
Regularmente	87	20,1
Nunca/ocasionalmente	345	79,9
Antecedente de gravidez		
Sim		
Até 15 anos	82	19,0
Acima de 15 anos	94	22,0
Sem informação	4	0,9
Não	252	58,3

5.2 FREQUÊNCIA E CLASSIFICAÇÃO DO HPV E FREQUÊNCIA DA *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Foram identificados 30 tipos, segundo a metodologia empregada, cinco pela RFLP (HPV 44, 61, 62, 70 e 89) e 25 pela hibridização reversa *line blot*, dos quais 19 foram classificados como de alto risco oncogênico (HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 e 82) e 11 de baixo risco (HPV 6, 11, 40, 42, 44, 54, 55, 61, 62, 84, 89) (Figura 2, Anexo 2).

Os 30 tipos acima mencionados ocorreram 206 vezes nas 121 adolescentes, sendo 67 vezes em infecções únicas e 139 em múltiplas; em 174 eram de alto risco oncogênico e 32 de baixo risco (Anexo 2).

Os tipos de alto risco mais frequentes foram os HPV 16, 51, 31, 52 e 18, detectados 29, 22, 20, 18 e 15 vezes, respectivamente. Nas infecções múltiplas predominaram os tipos 16, 51, 31, 18 e 53 detectados em 21, 18, 12, 12 e 11 vezes, respectivamente. Já nas infecções únicas predominaram os tipos 16, 31, 52, detectados 8 vezes cada um. Dos tipos de baixo risco o mais frequente foi o HPV 6, identificado 7 vezes, estando associado a um tipo de alto risco em 6 vezes (Figura 2, Anexo 2). Apenas 1 tipo do HPV não foi identificado pelo hibridização *line blot* e pela RFLP (Figura 3).

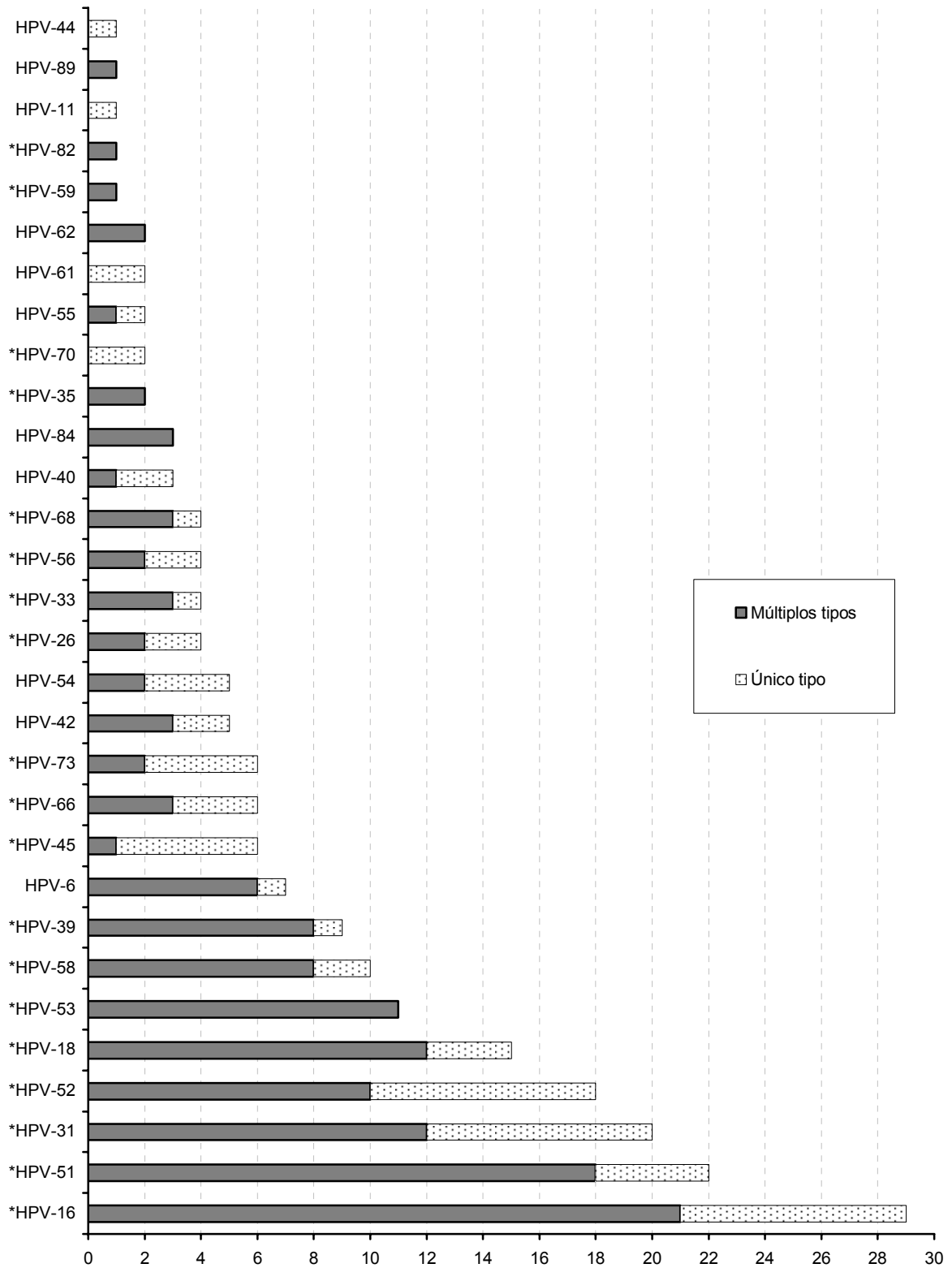


Figura 2. Frequência absoluta dos 30 tipos do HPV, detectados 67 vezes em infecção única e 139 vezes em infecção por múltiplos tipos, na amostra populacional estudada do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás (* tipos de alto risco oncogênico, segundo ICTV).

Nas 54 adolescentes infectadas por múltiplos tipos a presença simultânea de tipos de alto risco oncogênico ocorreu em 35 (28,9%) e por tipos de baixo e alto risco em 18 (14,9%). Nas 67 infectadas por um único tipo, os de alto risco foram detectados em 54 (44,6%) e os de baixo risco em 13 (10,7%). Assim, a infecção por tipos de alto risco oncogênico ocorreu em 107 (88,4%) e de baixo risco em 14 (11,5%) das 121 adolescentes infectadas (Figura 3).

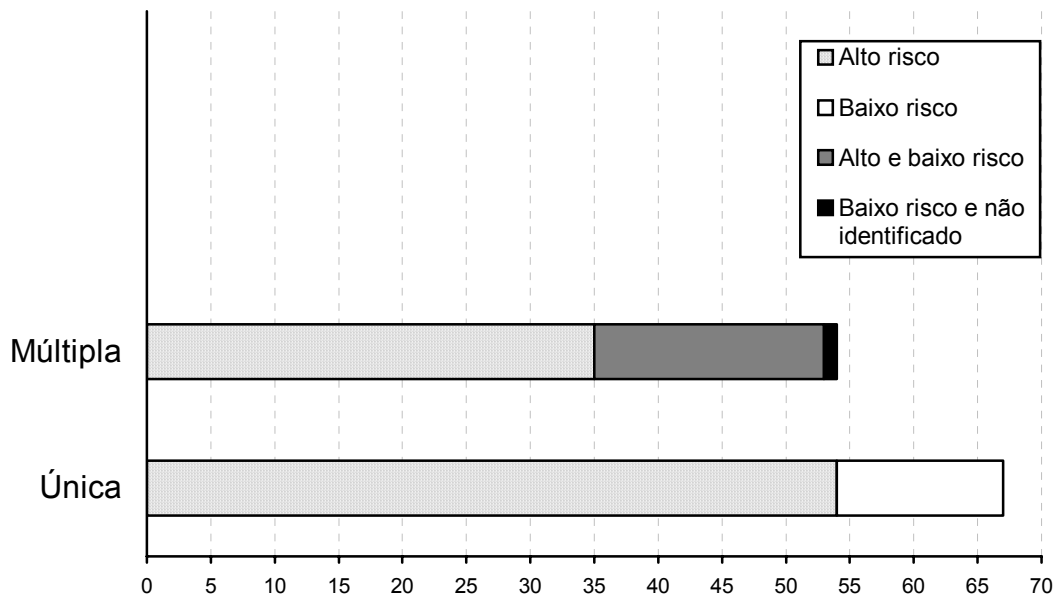


Figura 3. Frequência absoluta da infecção, segundo o potencial oncogênico do HPV, em adolescentes infectadas por um (n=67) e por múltiplos tipos (n=54) na amostra populacional estudada do Distrito Sanitário Noroeste de Goiânia, Goiás.

A Tabela 2 apresenta a prevalência da infecção pelo HPV, segundo o número de tipos, da infecção pela *C. trachomatis* e de anormalidades citológicas na amostra estudada.

Nas 432 adolescentes estudadas, a infecção pelo HPV foi detectada em 28,0% (IC95%: 23,9-32,5). Em 15,5% (IC95%: 12,3-19,0) por um tipo, em 7,4% (IC95%: 5,2-10,4) por dois e em 5,1% (IC95%: 3,3-7,7) por mais de dois tipos do HPV (Tabela 2).

A prevalência da infecção por *C. trachomatis* foi de 13,9% (IC95%: 10,8-17,6) (Tabela 2).

A prevalência de anormalidades citológicas dos níveis ASC-US (46/67), ASC-H (1/67) e de lesão de baixo grau (20/67) foi de 15,5% (IC95%: 12,3-19,4). A presença de lesão de alto grau, de anormalidade em células glandulares e de câncer invasor não foi observada (Tabela 2).

A Tabela 3 e o Anexo 3 mostram os tipos de HPV classificados em espécies, segundo a ICTV, detectados 188 vezes, 156 (83%) nas espécies de alto risco oncogênico e 32 (17%) vezes nas de baixo risco (Anexo 3). Nas 121 amostras positivas, a prevalência das espécies de alto risco 5, 6, 7, 9 e 11 foi respectivamente de 6,3% (IC95%: 4,2-9,1), 4,9% (IC95%: 3,1-7,5), 7,6% (IC95%: 5,4-10,7), 16,0% (IC95%: 12,7-19,8) e 1,4% (IC95%: 0,6-3,2) (Tabela 3).

Tabela 2. Prevalência da infecção pelo HPV, segundo o número de tipos, da infecção pela *C. trachomatis* e de anormalidades citológicas nas 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.

Variáveis	n	%	IC95%
Número de tipos do HPV			
Um	67	15,5	(12,3-19,0)
Dois	32	7,4	(5,2-10,4)
Mais de dois	22	5,1	(3,3-7,7)
Total	121	28,0	(23,9-32,5)
Infecção pela <i>C. trachomatis</i>	60	13,9	(10,8-17,6)
Anormalidades citológicas			
ASC-US	46	10,6	(8,0-14)
ASC-H	1	0,2	(0,0-1,5)
LGSIL	20	4,6	(2,9-7,2)
Total	67	15,5	(12,3-19,4)

Tabela 3. Frequência dos tipos de HPV, classificados em espécies filogenéticas, segundo o Comitê Internacional para Taxonomia de Vírus em 432 adolescentes sexualmente ativas.

Espécies de alto risco	n	%	IC95%
5	27	6,3	(4,2-9,1)
6	21	4,9	(3,1-7,5)
7	33	7,6	(5,4-10,7)
9	69	16,0	(12,7-19,8)
11	6	1,4	(0,6-3,2)
Espécies de baixo risco			
1, 3, 8, 10 e 13	32	7,4	(5,2-10,4)

5.3 FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO HPV

Os fatores potencialmente associados à infecção pelo HPV, nas 432 adolescentes, estão apresentados na Tabela 4. Em análise univariada, os fatores associados à infecção foram número de parceiros sexuais (OR: 3,1, IC95%: 1,8-5,1), número de parceiros nos últimos três meses (OR: 3,7, IC95%: 1,5-9,0), menor nível de escolaridade (OR: 1,6, IC95%: 1,0–2,5), ausência de união estável (OR:1,9, IC95%: 1,2–3,0), tabagismo (OR:2,2, IC95%: 1,2–4,1), e infecção pela *C. trachomatis* (OR:1,7, IC95%: 1,0-3,0).

Em análise de regressão logística, o número de parceiros e a ausência de união estável foram os fatores associados à infecção pelo HPV, com risco de 2,4, (IC95%: 1,4-4,2) e 1,9 (IC95%: 1,1-3,1) vezes maior, respectivamente, comparadas às não infectadas (Tabela 4).

A variável número de parceiros nos últimos três meses, também associada à infecção em análise univariada, não foi incluída no modelo multivariado pela interação com a variável número total de parceiros ($p < 0,01$).

Tabela 4. Fatores potencialmente associados à infecção pelo HPV nas 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.

Variáveis	HPV +	Total	(%)	OR	IC 95%	p	OR ajustado	IC95%	p
Idade (anos)									
Até 17	69	237	29,1	1,1 (0,7 – 1,7)		0,57	-		-
Acima de 17	52	195	26,7						
Escolaridade (anos) ^a									
Até 8	79	247	32,0	1,6 (1,0-2,5)		0,02	1,6 (0,9-2,5)		0,61
Acima de 8	41	184	22,3						
Estado civil									
Sem união estável	93	291	32,0	1,9 (1,2-3,0)		<0,01	1,9 (1,1-3,1)		0,01
Casada/união estável	28	141	19,9						
Tabagismo									
Sim	22	50	44,0	2,2 (1,2-4,1)		<0,01	1,5 (0,7-2,8)		0,24
Não	99	382	25,9						
Início da vida sexual (anos)									
10–15	80	264	30,3	1,3 (0,9-2,1)		0,18	-		-
16-19	41	168	24,4						
Idade na menarca ^b (anos)									
13 -17	56	207	27,1	0,9 (0,6-1,4)		0,70	-		-
9 -12	64	223	28,7						
Uso do preservativo									
Nunca/ocasionalmente	98	345	28,4	1,1 (0,6-1,8)		0,71	-		-
Sempre	23	87	26,4						
Número parceiros sexuais									
Mais de 3	37	76	48,7	3,1 (1,8-5,1)		<0,01	2,4 (1,4-4,2)		<0,01
Até 3	84	356	23,6						
Novo parceiro nos últimos 3 meses									
Sim	21	63	33,3	1,3 (0,7-2,4)		0,30	-		-
Não	100	369	27,1						
Número de parceiros nos últimos 3 meses									
Mais de 1	12	21	57,1	3,7 (1,5-9,0)		<0,01	-		-
Até 1	109	411	26,5						
História de gravidez									
Sim	51	180	28,3	1,0 (0,7-1,6)		0,89	-		-
Não	70	252	27,8						
Idade na primeira gravidez ^c (anos)									
Até 15	25	82	30,4	1,3 (0,6– 2,4)		0,46	-		-
Acima de 15	24	94	25,5						
Idade Ginecológica (anos)									
Até 2	65	120	54,2	1,2 (0,8-1,8)		0,43	-		-
Acima de 2	155	310	50,0						
Infecção pela <i>C trachomatis</i>									
Sim	23	60	38,3	1,7 (1,0-3,1)		0,05	1,4 (0,7-2,5)		0,30
Não	98	372	26,3						

^a Uma adolescente sem informação: 1; ^b duas sem informação: 2; ^c quatro sem informação.

A Tabela 5 apresenta a análise dos fatores potencialmente associados à infecção por múltiplos tipos do HPV, comparadas à infecção por um tipo nas 121 adolescentes infectadas. O fator associado identificado em análise univariada foi o antecedente de gravidez com idade até 15 anos (OR: 4,1, IC95%: 1,2–14,5). Adolescentes com história de novo parceiro nos últimos três meses apresentaram tendência à associação com significância estatística (OR: 2,3, IC95%: 0,9-6,1).

Todavia, o único fator associado à infecção por múltiplos tipos de HPV estatisticamente significativo em análise de regressão logística foi antecedente de gravidez com idade até 15 anos (OR: 3,8, IC95%: 1,1-13,8) (Tabela 5).

Tabela 5. Fatores potencialmente associados à infecção por múltiplos tipos de HPV, comparada à infecção por um tipo em 121 adolescentes infectadas.

Variáveis	Múltipla	Total	%	OR	IC 95%	p	OR ajustado	IC95%	p
Idade (anos)									
Até 17	32	69	46,4	1,2 (0,6 – 2,4)		0,65	-		-
Acima de 17	22	52	42,3						
Escolaridade (anos) ^a									
Até 8	38	79	48,1	1,4 (0,7-3,1)		0,34	-		-
Acima de 8	16	41	39,0						
Estado civil									
Sem união estável	45	93	48,4	1,1 (0,8-4,8)		0,12	-		-
Casada/união estável	9	28	32,1						
Tabagismo									
Sim	8	22	36,4	0,6 (0,2-1,7)		0,38	-		-
Não	46	99	46,5						
Início da vida sexual (anos)									
10–15	36	80	45,0	1,0 (0,5-2,2)		0,90	-		-
16-19	18	41	43,9						
Idade na menarca ^a									
13 -17 anos	27	56	48,2	1,4 (0,6-2,8)		0,40	-		-
9 -12 anos	26	64	40,6						
Uso do preservativo									
Nunca/ocasionalmente	46	98	46,9	1,6 (0,6-4,2)		0,29	-		-
Sempre	8	23	34,8						
Número de parceiros sexuais									
Mais de 3	17	37	45,9	1,1 (0,5-2,3)		0,84	-		-
Até 3	37	84	44,0						
Novo parceiro sexual nos últimos 3 meses									
Sim	13	21	61,9	2,3 (0,9-6,1)		0,07	2,2 (0,5-10,3)		0,32
Não	41	100	41,0						
Número de parceiros sexuais nos últimos 3 meses									
Acima de 1	8	12	66,7	2,7 (0,8-9,6)		0,10	-		-
Até 1	46	109	42,2						
História de gravidez									
Sim	18	51	35,3	0,5 (0,2-1,1)		0,08	-		-
Não	36	70	51,4						
Idade na primeira gravidez ^b (anos)									
Até 15	13	25	52,0	4,1 (1,2–14,5)		0,02	3,8 (1,1-13,8)		0,03
Acima de 15	5	24	20,8						
Idade ginecológica (anos)									
Acima de 2	30	35	56,6	1,2 (0,6-2,4)		0,63	-		-
Até 2	53	67	52,2						
Infecção por <i>C trachomatis</i>									
Sim	13	24	54,2	1,6 (0,6-3,9)		0,29	-		-
Não	41	97	42,3						

^aUma adolescente sem informação; ^bduas sem informação

A Tabela 6 apresenta os fatores potencialmente associados à infecção por pelo menos um tipo de HPV de alto risco oncogênico em 418 adolescentes. Em análise univariada, os fatores associados foram número total de parceiros sexuais (OR: 3,39, IC95%: 2,00-5,73), número de parceiros nos últimos três meses (OR: 4,2, IC95%: 1,7-10,3) menor nível de escolaridade (OR: 1,6, IC95%: 1,0-2,6), ausência de união estável (OR: 2,2, IC95%: 1,3-3,7), tabagismo (OR: 2,3, IC95%: 1,2-4,3) e infecção pela *C. trachomatis* (OR: 2,0, IC95%: 1,1-3,6).

Em análise de regressão logística, os fatores associados à infecção por pelo menos um tipo de HPV de alto risco oncogênico, foram o número total de parceiros e a ausência de união estável, com risco de 2,7, (IC95%: 1,5-4,7) e 2,2 (IC95%: 1,3-3,8) vezes maior, respectivamente, comparadas às adolescentes não infectadas (Tabela 6).

Tabela 6. Fatores potencialmente associados à infecção por pelo menos um tipo de HPV de alto risco oncogênico em 418 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste de Goiânia, Goiás.

Variáveis	HPV +	Total	(%)	OR (IC 95%)	p	OR ajustado	IC95%	p
Idade (anos)								
15 a 17	60	228	26,3	1,1 (0,7-1,7)	0,71	-	-	-
18 a 19	47	190	24,7					
Escolaridade (anos) ^a								
Até 8	70	238	29,4	1,6 (1,0-2,6)	0,03	1,6 (0,9-2,6)		0,66
Acima de 8	36	179	20,1					
Estado civil								
Sem união estável	85	238	30,0	2,2 (1,3-3,7)	<0,01	2,2 (1,3-3,8)		<0,01
Casada/união estável	22	135	16,3					
Tabagismo								
Sim	20	48	41,7	2,3 (1,2-4,3)	<0,01	1,4 (0,7-2,8)		0,29
Não	87	370	23,5					
Início da vida sexual (anos)								
10-15	70	254	27,6	1,3 (0,8-2,1)	0,25	-		-
16-19	37	164	22,6					
Idade na menarca ^b (anos)								
13 -17	53	204	26,0	1,0 (0,7-1,6)	0,81	-		-
9 -12	53	212	25,0					
Uso do preservativo								
Nunca/ocasionalmente	88	335	26,3	1,2 (0,7-2,1)	0,52	-		-
Sempre	19	83	22,9					
Número de parceiros sexuais								
Acima de 3	35	74	47,3	3,4 (2,0-5,7)	<0,01	2,7 (1,5-4,7)		<0,01
Até 3	72	344	20,9					
Novo parceiro sexual nos últimos 3 meses								
Sim	21	63	33,3	1,6 (0,9-2,8)	0,12	-		-
Não	86	355	24,2					
Número de parceiros sexuais nos últimos 3 meses								
Acima de 1	12	21	57,1	4,2 (1,7-10,3)	<0,01	-		-
Até 1	95	397	23,9					
História de gravidez								
Sim	43	172	25,0	0,9 (0,6-1,5)	0,81	-		-
Não	64	246	26,0					
Idade na primeira gravidez ^c								
Até 15 anos	24	81	29,6	1,6 (0,8-3,3)	0,16	-		-
Acima de 15 anos	18	88	20,5					
Idade ginecológica (anos)								
Até 2 anos	58	213	27,2	1,2 (0,8-1,9)	0,40	-		-
Acima de 2	48	203	23,6					
Infecção por <i>C trachomatis</i>								
Sim	23	60	38,3	2,0 (1,1-3,6)	0,01	1,6 (0,9-2,9)		0,13
Não	84	358	23,5					

^aUma adolescente sem informação; ^bduas sem informação, ^ctrês sem informação.

A Tabela 7 apresenta a análise dos fatores potencialmente associados à infecção por múltiplos tipos do HPV, comparada à infecção por um tipo, nas 107 adolescentes infectadas por pelo menos um tipo de alto risco oncogênico. O único fator estatisticamente significativo associado à infecção por múltiplos tipos de HPV, contendo pelo menos um tipo de alto risco, em análise univariada, foi a história de gravidez com idade até 15 anos (OR: 4,1, IC95% 1,0–16,3) (Tabela 7).

Tabela 7. Fatores potencialmente associados à infecção por múltiplos tipos de HPV, comparada à infecção por um tipo em 107 adolescentes infectadas por pelo menos um tipo de alto risco oncogênico.

Variáveis	Múltipla	Total	(%)	OR (IC 95%)	p
Idade (anos)					
15 a 17	31	60	51,7	1,2 (0,6-2,6)	0,61
18 a 19	22	47	46,8		
Escolaridade (anos) ^a					
Até 8	38	70	54,3	1,7 (0,7-3,7)	0,21
Acima de 8	15	36	41,7		
Estado civil					
Sem união estável	45	85	52,9	1,9 (0,7-5,2)	0,16
Casada/união estável	8	22	36,4		
Tabagismo					
Sim	8	20	40,0	0,6 (0,2-1,7)	0,34
Não	45	87	51,7		
Início da vida sexual (anos)					
10-15	36	70	51,4	1,2 (0,6-2,8)	0,58
16-19	17	37	45,9		
Idade na menarca ^a (anos)					
13 -17	27	53	50,9	1,2 (0,5-2,5)	0,69
9 -12	25	53	47,2		
Uso do preservativo					
Nunca/ocasionalmente	45	88	51,1	1,4 (0,5-3,9)	0,47
Sempre	8	19	42,1		
Nº parceiros sexuais					
Acima de 3	17	35	48,6	0,9 (0,4-2,1)	0,88
Até 3	36	72	50,0		
Novo parceiro sexual nos últimos 3 meses					
Sim	13	21	61,9	1,9 (0,7-4,2)	0,20
Não	40	86	46,5		
Nº de parceiros sexuais nos últimos 3 meses					
Acima de 1	8	12	6,7	2,2 (0,6-7,9)	0,20
Até 1	45	95	47,4		
História de gravidez					
Sim	17	43	39,5	0,5 (0,2-1,1)	0,09
Não	36	64	56,3		
Idade na primeira gravidez ^a (anos)					
Até 15	13	24	54,2	4,1 (1,0-16,3)	0,03
Acima de 15	4	18	22,6		
Idade ginecológica (anos)					
Até 2	30	58	51,7	1,3 (0,6-2,8)	0,54
Acima de 2	22	48	45,8		
Infecção por <i>C. trachomatis</i>					
Sim	12	23	52,2	1,1 (0,4-2,9)	0,77
Não	41	84	48,8		

^a Uma adolescente sem informação

5.4. FATORES ASSOCIADOS ÀS ANORMALIDADES CITOLÓGICAS

A Tabela 8 apresenta a frequência de anormalidades citológicas em relação ao número de tipos do HPV identificados nas 432 adolescentes. Apresentaram anormalidades citológicas 8,3% das 311 não infectadas, 17,9% das 67 infectadas por um tipo de HPV, 53,2% das 32 infectadas por dois tipos, 54,6% das 22 infectadas por mais de dois tipos (Tabela 8). A frequência de cada um dos 30 tipos identificados em infecções únicas e múltiplas, com e sem anormalidades citológicas é apresentada no Anexo 1.

Tabela 8. Frequência de anormalidades citológicas, segundo o número de tipos de HPV, nas 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.

Número de tipos	Anormalidade citológica n (%)				Total n (%)
	Ausente	ASC-US	ASC-H	LGSIL	
Nenhum	285 (91,6)	24 (7,7)	0 (0,0)	2 (0,6)	311 (72,0)
Um	55 (82,0)	9 (13,4)	0 (0,0)	3 (4,5)	67 (28,0)
Dois	15 (46,8)	9 (28,1)	1 (3,1)	7 (22,0)	32 (7,4)
Mais de dois	10 (45,4)	4 (18,2)	0 (0,0)	8 (36,4)	22 (5,1)
Total	365 (84,5)	46 (10,6)	1 (0,2)	20 (4,6)	432 (100,0)

A Tabela 9 mostra a associação entre anormalidades citológicas de acordo com o número de tipos de HPV detectados simultaneamente no mesmo espécime. Houve associação estatisticamente significativa entre a presença de anormalidades citológicas e o número de tipos de HPV identificados. Comparada às adolescentes não infectadas, o risco de anormalidades citológicas nas infectadas por um tipo foi 2,40 (IC95%: 1,1-5,0), por dois, 12,4 (IC95%: 5,6-27,7) e por mais de dois tipos, 13,2 (IC95%: 5,2-33,3) (Tabela 9).

Tabela 9. Associação entre anormalidades citológicas e a infecção pelo HPV, segundo o número de tipos (n=432).

Número de tipos	Anormalidade citológica		OR (IC95%)	<i>p</i>
	Presente	Ausente		
Nenhum	26	285	1	-
Um	12	55	2,4 (1,1-5,0)	0,01
Dois	17	15	12,4 (5,6-27,7)	<0,01
Mais de dois	12	10	13,2 (5,2-33,3)	<0,01

A tabela 10 mostra o agrupamento dos 30 tipos identificados nas espécies 5, 6, 7, 9 e 11, consideradas de alto risco oncogênico, distribuídas segundo o grau de anormalidades citológicas observadas. As anormalidades citológicas ocorreram em aproximadamente 50% das vezes em que os tipos classificados nas espécies 5 e 6 foram identificados e, em aproximadamente 40% das vezes em que os tipos identificados pertenciam às espécies 7 e 9 (Tabela 10, Anexo 3).

Tabela 10. Frequência de anormalidades citológicas e dos tipos de HPV, agrupados em espécies filogenéticas de alto risco oncogênico, segundo a *International Council on Taxonomy of Viruses*, nas 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste de Goiânia, Goiás.

Espécies filogenéticas	Anormalidade citológica n (%)				Total
	Ausente	ASC-US	ASC-H	LGSIL	
5	14 (51,8)	6 (22,2)	0 (0,0)	7 (25,9)	27 (17,3)
6	11 (52,3)	5 (23,8)	0 (0,0)	5 (23,8)	21 (13,5)
7	20 (60,6)	5 (15,1)	1 (3,0)*	7 (21,2)	33 (21,1)
9	42 (60,1)	13 (18,8)	1 (1,4)*	13 (18,8)	69 (44,2)
11	5 (83,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,6)	6 (3,8)
Total	92 (58,9)	29 (18,6)	2 (1,3)	33 (21,1)	156 (100,0)

* Adolescentes com infecção simultânea por tipos contidos em espécies diferentes são computadas mais de uma vez.

A Tabela 11 apresenta a associação observada entre anormalidades citológicas e a infecção pelo HPV, de acordo com as espécies filogenéticas consideradas de alto risco oncogênico, segundo a ICTV. O risco de anormalidades citológicas para adolescentes infectadas por tipos contidos na espécie 5, comparada às não infectadas foi 10,2 (IC95%: 4,3-23,9), na espécie 6, 9,9 (IC95%: 3,9-25,6), na espécie 7, 7,1 (IC95%: 3,2-15,9) e na espécie 9, 7,0 (IC95%: 3,6-13,2) (Tabela 11). A análise da associação entre anormalidades citológicas e as espécies consideradas de baixo risco oncogênico foi impossibilitada pela freqüência elevada da infecção concomitante por dos tipos de baixo e alto risco.

Tabela 11. Associação entre anormalidades citológicas e infecção pelo HPV, segundo as espécies filogenéticas de alto risco oncogênico (n=432).

Espécies	Anormalidade citológica		OR (IC95)	p
	Presente	Ausente		
Nenhuma	26	285	1	-
5	13	14	10,2 (4,3-23,9)	<0,01
6	10	11	9,9 (3,9-25,6)	<0,01
7	13	20	7,1 (3,2-15,9)	<0,01
9	27	42	7,0 (3,6-13,2)	<0,01
11	1	5	2,2 (0,3-12,4)	0,47

A Tabela 12 e a Tabela 13 apresentam a frequência de anormalidades citológicas nas adolescentes infectadas pela *C. trachomatis* e naquelas com história de tabagismo. Apresentaram anormalidades citológicas, 21,7% das 60 infectadas pela *C. trachomatis* e 12% das 50 tabagistas (Tabela 12, Tabela 13).

Tabela 12. Frequência de anormalidades citológicas, segundo a presença de infecção pela *C. trachomatis*, nas 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.

<i>C. trachomatis</i>	Anormalidade citológica n (%)				Total
	Ausente	ASC-US	ASC-H	LGSIL	
Ausente	318 (85,5)	37 (9,9)	1 (0,3)	16 (4,3)	372 (86,1)
Presente	47 (78,3)	9 (15,0)	0 (0,0)	4 (6,7)	60 (13,9)
Total	365 (84,5)	46 (10,6)	1 (0,2)	20 (4,6)	432 (100,0)

Tabela 13. Frequência de anormalidades citológicas segundo o relato de tabagismo nas 432 adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, Goiás.

Tabagismo	Anormalidade citológica n (%)				Total
	Ausente	ASC-US	ASC-H	LGSIL	
Ausente	322 (84,5)	43 (11,3)	0 (0,0)	17 (4,5)	382 (88,4)
Presente	43 (8,6)	3 (6,0)	1 (0,2)	3 (6,0)	50 (11,6)
Total	365 (84,5)	46 (10,6)	1 (0,2)	20 (4,6)	432 (100,0)

A Tabela 14 e a Tabela 15 apresentam a análise estratificada para infecção pela *C. trachomatis* e história de tabagismo, de acordo com a presença da infecção pelo HPV, nas 432 adolescentes estudadas. Não foi evidenciada associação entre anormalidades citológicas e infecção por *C. trachomatis* ($OR_{MH}:1,35$, $IC95\%: 0,6-2,8$) nem entre anormalidade citológica e tabagismo ($OR_{MH}: 0,58$ $IC95\%: 0,2-1,4$) na amostra estudada (Tabela 14, Tabela 15).

Tabela 14. Análise estratificada para presença de *C. trachomatis*, em adolescentes com ou sem anormalidades citológicas, de acordo com a presença da infecção pelo HPV (n=432).

Variáveis	<i>C. trachomatis</i>	Anormalidades citológicas		OR (IC95%)	p
		Presente	Ausente (%)		
Infecção HPV					
Sim	Sim	9	23 (39,1)	1,3 (0,5-3,4)	0,55
	Não	32	98 (32,7)		
Não	Sim	4	37 (10,8)	1,4 (0,4-4,3)	0,56
	Não	22	274 (8,0)		
Total	Sim	13	60 (21,7)	1,6 (0,8-3,2)	0,15
	Não	54	372 (14,5)		

$OR_{bruto}: 1,6$ ($IC95\%: 0,8-3,2$), $p: 0,15$; $OR_{MH}:1,3$ ($IC95\%: 0,6-2,8$); $p: 0,53$

Tabela 15. Análise estratificada para o relato de tabagismo entre adolescentes com ou sem anormalidades citológicas, de acordo com a presença da infecção pelo HPV (n=432).

Variáveis	Tabagismo	Anormalidades citológicas			OR (IC95%)	p
		Presente	Ausente	(%)		
Infecção HPV						
Sim	Sim	6	22	(27,3)	0,7 (0,2-1,9)	0,46
	Não	35	99	(35,4)		
Não	Sim	1	28	(3,6)	0,4 (0,0-2,9)	0,33
	Não	25	283	(8,8)		
Total	Sim	7	50	(14,0)	0,9 (0,4-2,0)	0,75
	Não	60	382	(15,7)		

OR_{bruto}: 0,9 (IC95%: 0,4-2,0), p:0,7; OR_{MH}: 0,6 (IC95%: 0,2-1,4), p: 0,35

6. DISCUSSÃO

O presente estudo, de base populacional, investiga pela primeira vez em adolescentes, no Brasil, os fatores sócio-demográficos e comportamentais associados à infecção pelo HPV, segundo o número de tipos e o potencial oncogênico do vírus. Além disso, avalia o risco de anormalidades citológicas quanto ao número de tipos e às espécies filogenéticas do HPV. O estudo foi conduzido em adolescentes sexualmente ativas na faixa etária de 15 a 19 anos, de uma região de Goiânia com indicadores de níveis sócio-econômico e cultural baixos (SEPLAN 2002). A detecção do HPV foi realizada pela PCR, com o emprego dos iniciadores PGMY09/11, adequados para a detecção de alguns tipos não amplificados pelos iniciadores genéricos (Gravitt *et al.* 2000) e a tipagem, pela hibridização *line blot* e pela RFLP, o que permitiu identificar com elevada acurácia vários tipos do HPV e a presença simultânea de mais de um tipo no mesmo espécime.

A prevalência da infecção pelo HPV de 28% (IC95% 23,9-32,5), observada nesta amostra populacional (Daud 2005), pode ser considerada elevada se comparada a outros estudos que envolveram mulheres de várias faixas etárias (Herrero *et al.* 2000, Rolón *et al.* 2000, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Molano *et al.* 2002, Matos *et al.* 2003, Cushieri *et al.* 2004), entretanto aproxima-se da encontrada em adolescentes e mulheres jovens, faixa de idade em que ocorre o pico da infecção pelo vírus (Ho *et al.* 1998, Peyton *et al.* 2001, Richardson *et al.* 2003, Baseman 2005, Brown 2005, Revzina & DiClemente 2005). A prevalência elevada da infecção pelo HPV em adolescentes, mediante busca ativa, observada no presente estudo está em consonância com a tendência de aumento observada nas últimas décadas (Koutsky 1997, Matos *et al.* 2003, Baseman 2005), estando provavelmente relacionada ao emprego de métodos de diagnóstico molecular com acurácia elevada (Gravitt *et al.* 2000, Iftner & Villa 2003, Molijn *et al.* 2005), mas também, à tendência de início cada

vez mais precoce da atividade sexual, observada no Brasil, ao lado do uso inadequado de métodos de proteção contra as infecções de transmissão sexual (MS 2000, Brasil *et al.* 2000, Borges *et al.* 2002, Vieira *et al.* 2004, Miranda *et al.* 2005).

No presente estudo, a maioria das infecções (88,4%) foi causada por tipos classificados como de alto risco oncogênico pela ICTV (de Villiers 2004), achado em consonância com outros autores, que inclusive demonstraram diminuição na prevalência dos tipos de alto risco com a idade (Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Peyton *et al.* 2001, Tarkowski *et al.* 2004, Chaturvedi *et al.* 2005b). Embora o HPV 16 tenha sido o mais prevalente, a distribuição dos outros tipos diferiu da observada em estudos anteriores (Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Peiton *et al.* 2001, Matos *et al.* 2003, Tarkowski *et al.* 2004 Andersson *et al.* 2005, Clifford *et al.* 2006). Nesta amostra populacional o HPV 18 ocupou o quinto lugar em prevalência, abaixo dos tipos 16, 51, 31 e 52 (Daud 2005). A elevada prevalência dos tipos de alto risco 51 e 52, observada na presente casuística, pode decorrer da maior eficiência dos métodos de detecção e genotipagem empregados (Daud 2005), da variação regional na distribuição dos tipos ou, possivelmente, da preferência destes tipos para infectar jovens. Em uma coorte de adolescentes entre 14 e 17 anos, nos EUA, com o emprego do mesmo método, o tipo 52 foi o mais prevalente (Brown *et al.* 2005). No Brasil, em casos de câncer, o HPV 16 foi o mais prevalente em todas as regiões, seguido pelo HPV 18 nas regiões Norte, Sudeste e Sul, pelos tipos 31 e 33 nas Regiões Nordeste e Centro-Oeste (Cavalcante *et al.* 1999, Bosch 2002, Rabelo-Santos *et al.* 2003) e pelo HPV 58 no Distrito Federal, em estudo envolvendo lesões precursoras e câncer (Câmara *et al.* 2003).

Quanto aos tipos de baixo risco, o de maior prevalência foi o 6 (1,6%), enquanto o 11 (0,2%) ocorreu em apenas uma adolescente (Daud 2005). A raridade do HPV 11,

um dos principais agentes das verrugas genitais, também foi relatada em estudos envolvendo adolescentes (Tarkosky *et al.* 2004, Winer *et al.* 2005) bem como em outras faixas de idade (Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Cho *et al.* 2003). Desse modo, a eficácia da vacina contra os tipos 16 e 18, na redução da incidência e da mortalidade por câncer cervical, pode ser diferente nas várias regiões. Além disso, ainda que ocorra a implantação dos programas de vacinação em massa, há preocupação de que outros tipos oncogênicos possam ocupar o lugar daqueles retirados de circulação pela vacina (Rousseau *et al.* 2001, Kahn 2005), uma possibilidade que deve ser levada em conta face à prevalência elevada dos tipos de alto risco 51, 31 e 52, em Goiânia.

No presente estudo, a prevalência da infecção por um, dois e mais de dois tipos do HPV foi elevada. A prevalência da infecção por múltiplos tipos foi maior que a observada em outros estudos de base populacional, envolvendo diferentes faixas de idade (Herrero *et al.* 2000, Rousseau *et al.* 2001, Matos *et al.* 2003, Rousseau *et al.* 2003), semelhante à observada em pacientes adultas de demanda espontânea (Peyton *et al.* 2001, Cho *et al.* 2003), em consonância com outros estudos em adolescentes (Brown *et al.* 2005) e mulheres jovens (Cushieri *et al.* 2004), porém, menor que em adolescentes com comportamento sexual de alto risco (Tarkowski *et al.* 2004). Os tipos de alto risco oncogênico foram detectados na maioria das adolescentes infectadas por um tipo (80,6%) e na quase totalidade das infectadas por mais de um tipo (98%). A prevalência elevada da infecção simultânea por dois e mais de dois tipos poderia ser explicada pela maior persistência dos tipos de alto risco (Ho *et al.* 1998, Moscicki *et al.* 1998, Franco *et al.* 1999, Giuliano *et al.* 2002, Brown *et al.* 2005), associada à imaturidade do sistema imune, pela falta de exposição prévia, bem como pela imaturidade biológica do colo uterino nessa faixa etária (Moscicki *et al.* 1989, Moscicki *et al.* 1999, Khan *et al.* 2002), que possibilitariam a aquisição

seqüencial de outros tipos com a exposição sexual precoce. Além disso, a elevada prevalência da infecção por múltiplos tipos poderia estar relacionada a fatores genéticos, por determinar inadequada resposta imune ao vírus, bem como aos níveis crescentes de estrogênios durante o desenvolvimento puberal, por estimular a atividade mitótica da zona de transformação e por aumentar a expressão dos genes E6 e E7 dos HPV de alto risco (Sperrof 1980, Doeberitz *et al* 1997, Maciag & Villa 1999, Elson *et al* 2000, de Villiers 2002, Pinto *et al* 2002).

Em análise multivariada, os fatores associados à infecção por qualquer tipo de HPV e, por pelo menos por um tipo de alto risco oncogênico, foram o número de parceiros sexuais, dado em concordância com estudos anteriores (Evander *et al.* 1995, Ho *et al.* 1998, Moscicki *et al.* 1990, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Giuliano *et al.* 2002, Nonnenmacher *et al.* 2002, Matos *et al.* 2003) e a ausência de união conjugal estável (Sellors *et al.* 2000, Peyton *et al.* 2001), que pode certamente influenciar no comportamento sexual, com maior exposição e assim, associar-se indiretamente à infecção. Já, o início precoce da atividade sexual e sua ocorrência próxima à menarca, considerados fatores de risco para a infecção pelo HPV e para outras infecções de transmissão sexual (Moscicki *et al.* 1989, Ho *et al.* 1998, Moscicki *et al.* 1998, Moscicki *et al.* 1999, Kahn *et al.* 2002), não se mostraram associados, neste e em outros estudos (Chan *et al.* 2002, Peyton *et al.* 2001, Tarkowski *et al.* 2004).

Apesar da elevada prevalência da infecção pela *C. trachomatis* na amostra estudada, comparada à de outras populações de risco (Giuliano *et al* 2001), não se observou sua associação com a infecção pelo HPV, diferentemente do relatado por outros autores (Tamin *et al.* 2002, Molano *et al.* 2003, Samoff *et al.* 2005). Da mesma forma, o tabagismo, observado em 11,6% das adolescentes estudadas, não se

mostrou como fator de risco para a infecção pelo HPV, em concordância com vários autores (Moscicki *et al.* 1990, Evander *et al.* 1995, Koutsky *et al.* 1997, Ho *et al.* 1998, Moscicki *et al.* 1999, Richardson *et al.* 2000, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Moscicki *et al.* 2001, Tarkowski *et al.* 2004).

Quanto ao uso do preservativo masculino, no presente estudo não foi observada proteção contra a infecção, em concordância com vários autores (Koutsky 1997, Richardson *et al.* 2000, Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Manhart & Koutsky 2002, Rousseau *et al.* 2003), o que pode ser explicado pelo fato da transmissão não ocorrer somente pelo contato da mucosa vaginal com a pele do pênis, mas também de pele a pele, bem como pela inserção vaginal de objetos, como mostraram estudos sobre a ocorrência da infecção entre mulheres homossexuais, sem história de contato com parceiro masculino (Marrazzo *et al.* 2000, Villa 2006). Deve-se considerar ainda que, além da dificuldade na avaliação do uso adequado, a possibilidade da utilização do preservativo estar relacionado a comportamento sexual de risco. Atualmente, entretanto, estudos longitudinais forneceram evidências de efeito protetor contra a infecção bem como redução da persistência viral nas infectadas, com o uso consistente e correto do preservativo (Shew *et al.* 2006, Winer *et al.* 2006, Steiner & Willard 2006).

Assim, os resultados do presente estudo, em consonância com a literatura, apontam como fatores de risco para a infecção pelo HPV, inclusive para os tipos de alto risco desse vírus a ausência de união conjugal estável e o número de parceiros sexuais, situações que levam a maior exposição e conseqüentemente aumenta a ocorrência da infecção pelo vírus e por outros agentes de transmissão sexual.

A infecção por múltiplos tipos de HPV apresentou associação com o antecedente de gravidez até 15 anos. A baixa idade na primeira gravidez também foi considerada fator de risco independente para a infecção pelo HPV em dois estudos anteriores que, todavia, não consideraram a infecção por mais de um tipo (Yoshikawa *et al.* 1999, Lorenzato *et al.* 2001). Essa associação possivelmente relaciona-se aos níveis elevados de estrogênios e progestogênios durante a gravidez, e aos níveis crescentes de estrogênios durante a puberdade (Speroff *et al.* 1980, Castellsagué *et al.* 2002, Muñoz *et al.* 2002). Evidências sugerem que os esteróides sexuais diminuem a resposta imune, aumentam a replicação e a expressão dos genes E6 e E7 dos HPV de alto risco possibilitando assim, a persistência da infecção (Doeberitz *et al.* 1997, de Villiers 2002) e maior possibilidade de aquisição de novos tipos a cada exposição sexual.

Por outro lado, a ocorrência de gravidez abaixo de 15 anos decorre do início precoce da atividade sexual, embora o número de parceiros sexuais, neste e em outro estudo, não se mostrou associado à infecção por mais de um tipo de HPV (Lascano-Ponce *et al.* 2001). Além disso, tanto na gravidez quanto na adolescência, ocorre uma maior atividade mitótica da zona de transformação, o que torna o colo uterino mais susceptível à infecção pelo vírus (Ho *et al.* 1998, Moscicki *et al.* 1989, Moscicki *et al.* 1999, de Villiers 2002, Bosch 2002, Kahn *et al.* 2002). Assim, os resultados do presente estudo mostraram que, a infecção por múltiplos tipos do HPV em adolescentes, apresenta fatores de risco diferenciados, fato não observado em mulheres adultas (Rousseau *et al.* 2003).

A ausência de associação entre a infecção por múltiplos tipos do HPV e a infecção pela *C. trachomatis*, no presente estudo, está em discordância do observado

em um amplo estudo populacional conduzido na Colômbia (Molano *et al.* 2003) e em estudo longitudinal em adolescentes, no qual a infecção pela *C. trachomatis* foi fator de risco para a persistência dos tipos de alto risco do HPV (Samoff *et al.* 2005).

A prevalência de anormalidades citológicas na população estudada foi elevada (Garcia 2005), achado também observado em outros estudos em adolescentes (Mount & Papillo 1999, Woodman *et al.* 2001, Silva *et al.* 2002, Longato Filho *et al.* 2003, Tarkowski *et al.* 2004, Brown *et al.* 2005). Todavia foi menor que a observada em outro estudo envolvendo adolescentes com comportamento sexual de alto risco, nas quais a prevalência das anormalidades citológicas atingiu 37,9% (Tarkowski *et al.* 2004). A associação entre anormalidades citológicas e a infecção por múltiplos tipos, encontrada no presente estudo, já foi observada por outros autores em diferentes faixas de idade (Ho *et al.* 1998, Castellsaqué *et al.* 2001, Herrero *et al.* 2000, Tarkowski *et al.* 2004, Cuschieri *et al.* 2004, Chaturvedi *et al.* 2005, Cuschieri *et al.* 2005). Alguns autores mostraram associação com o grau da anormalidade citológica (Beerens *et al.* 2005, Fife *et al.* 2001) outros não (Cho *et al.* 2003, Rousseau *et al.* 2003, Cuschieri *et al.* 2004).

No presente estudo houve uma associação significativa das anormalidades citológicas com a infecção por um, dois e mais de dois tipos, associação mais forte para dois e mais de dois tipos. Essa associação poderia ser explicada pela elevada prevalência dos tipos de alto risco, capazes de induzir infecção persistente, o que se constitui no principal fator de risco para o desenvolvimento de lesões, uma vez que a expressão dos genes E6 e E7 dos vírus de alto risco inibe a resposta imune contra a célula infectada (Scott *et al.* 2001, Stanley 2001, Stern 2005). Além disso, observou-se que a presença de um tipo facilita a persistência do outro no interior da célula, em

estudo *in-vitro* (McLaughlin-Drubin & Meyers 2004). Embora alguns estudos tenham demonstrado aumento na persistência da infecção por múltiplos tipos em imunocompetentes (Ho *et al.* 1998, Fife *et al.* 2001, Woodman *et al.* 2001, Lee *et al.* 2003, Molano *et al.* 2003 b, Moscicki *et al.* 2004, Moscicki 2005), outros não observaram esse fato (Liaw *et al.* 2001, Rousseau *et al.* 2001). Desse modo, o significado da infecção por múltiplos tipos do HPV é controverso e sua participação no desenvolvimento das lesões precursoras não está ainda totalmente esclarecida.

O risco de persistência e progressão neoplásica difere com o tipo de HPV, porém os filogeneticamente relacionados, classificados em espécies, parecem atuar de modo semelhante (Muñoz *et al.* 2003, de Villiers *et al.* 2004, Bernard 2005). Assim, as espécies 7 e 9, que incluem respectivamente os tipos 18 e 16, de reconhecido potencial oncogênico, apresentam risco elevado de persistência e progressão neoplásica, risco menor para as espécies 5 e 6, que incluem os tipos 51 e 53, de menor potencial oncogênico, respectivamente (Schiffman *et al.* 2005, de Villiers *et al.* 2004, Bernard 2005). No presente estudo as espécies 5, 6, 7 e 9, apresentaram risco significativo para a ocorrência de anormalidades citológicas, maior para a espécie 5, diferença não significativa evidenciada pela sobreposição dos intervalos de confiança, achado em consonância com as classificações filogenética (Villiers *et al.* 2004) e epidemiológica (Muñoz *et al.* 2003) do vírus.

A infecção pela *C. trachomatis* não apresentou associação com a ocorrência de anormalidades citológicas, achado semelhante a outro estudo envolvendo adolescentes e mulheres jovens (Edelman *et al.* 2000). A associação da infecção pela *C. trachomatis* com alterações pré-malignas e malignas do colo, em pacientes infectadas pelo HPV, foi encontrada em alguns estudos recentes (Muñoz 2000, Tamin

et al. 2002, Smith *et al.* 2002, Castle & Giuliano 2003, Samoff *et al.* 2005), embora esse achado não seja unânime (Moscicki *et al.* 1989, Moscicki *et al.* 2001). Da mesma forma, o tabagismo não aumentou o risco para anormalidades citológicas, diferente do encontrado por outros autores (Kjellberg *et al.* 2000, Adam *et al.* 2000, Moscicki *et al.* 2001, Bosch 2002, Castellsagué *et al.* 2002, Pinto *et al.* 2002, Lee *et al.* 2003, Piyathilake *et al.* 2004). Todavia, devemos considerar que o pequeno período de exposição ao HPV, à *C. trachomatis* e ao tabagismo nessa faixa etária, possa não ter sido suficiente para o desenvolvimento de lesões precursoras. Além disso, a análise estratificada diminui o número e a precisão da estimativa de risco, como mostra o amplo intervalo de confiança.

A amplificação do DNA do HPV pelo sistema de iniciadores PGMY09/11, a genotipagem por RFLP e por hibridização *line blot* permitiram identificar, na amostra estudada, trinta tipos de HPV, ao lado de uma prevalência elevada da infecção (28% IC95%: 23,9-32,5) e uma proporção também elevada da infecção por múltiplos tipos (Daud 2005). Os dados observados reafirmam que a infecção pelo HPV é a mais comum dentre as de transmissão sexual em adolescentes, além de mostrar a variação regional na ocorrência dos tipos como observado em outros estudos, incluindo outras faixas de idade (Lazcano-Ponce *et al.* 2001, Peiton *et al.* 2001, Matos *et al.* 2003, Tarkowski *et al.* 2004 Andersson *et al.* 2005, Clifford *et al.* 2006). O presente estudo determinou a frequência com que os trinta tipos ocorreram nas 121 adolescentes infectadas (Anexo 2), a prevalência da infecção por um, dois e mais de dois tipos do HPV no mesmo espécime, bem como a ocorrência da infecção segundo as espécies filogenéticas do vírus (Anexo 1). A elevada prevalência da infecção por um, dois e mais de dois tipos nas adolescentes, ressalta a conveniência da vacinação antes do início da atividade sexual, em ambos os sexos. Mostra ainda a necessidade de

estudos longitudinais que, além de avaliar o efeito da vacina contra os tipos 16 e 18, respectivamente classificados nas espécies 9 e 7, avalie a possível alteração na distribuição dos tipos das espécies 5 e 6, nela não incluídos.

A investigação das variáveis associadas à infecção e às anormalidades citológicas indica que medidas educativas como estímulo a comportamento monogâmico, ou pelo menos limitação do número de parceiros sexuais são necessárias para controlar o problema. Além disso, demonstra a associação de anormalidades citológicas, ainda que de baixo grau, com infecção pelo HPV, maior na presença da infecção por dois e mais de dois tipos no mesmo espécime, bem como a associação com as espécies filogenéticas 5, 6, 7 e 9. O presente estudo, acrescenta assim, dados novos sobre a epidemiologia da infecção pelo HPV, nessa faixa etária, e mostra a necessidade de estudos prospectivos em adolescentes, que avaliem a participação da infecção simultânea por múltiplos tipos do vírus no desenvolvimento das lesões de alto grau e na carcinogênese cervical com o aumento da idade.

7. CONCLUSÕES

7.1. A prevalência da infecção pelo HPV, segundo o número de tipos e de espécies filogenéticas de alto risco oncogênico, em adolescentes sexualmente ativas do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia, foi elevada.

7.2. Os fatores associados à infecção pelo HPV e por tipos de alto risco foram número de parceiros sexuais e ausência de união conjugal estável. Já o fator associado à infecção por múltiplos tipos do vírus foi o antecedente de gravidez até 15 anos. No entanto, o antecedente de gravidez até 15 anos aponta o início precoce da atividade sexual como comportamento de risco.

7.3. A associação entre anormalidades citológicas e infecção pelo HPV, maior na presença de mais de um tipo do vírus, e nas infectadas pelas espécies filogenéticas 5, 6, 7 e 9, consideradas de alto risco oncogênico, sugere a atuação sinérgica destes fatores na história natural da infecção.

7.4. Não houve associação das anormalidades citológicas com a infecção pela *Chlamidia trachomatis* e com tabagismo, independente da presença da infecção simultânea pelo HPV.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elevada prevalência das infecções pelo HPV e pela *C. trachomatis* na população estudada, bem como a associação da infecção pelo HPV com maior número de parceiros sexuais e com a ausência de união conjugal estável, reafirmam que adolescentes sexualmente ativas apresentam alto risco para aquisição de infecções de transmissão sexual. A elevada proporção da infecção por múltiplos tipos e sua associação com o antecedente de gravidez até 15 anos podem estar relacionados à diminuição da resposta imune e à maior vulnerabilidade do colo uterino nesse período, além do início muito precoce da atividade sexual, que aumenta a possibilidade de multiplicidade de parceiros. A prevalência de anormalidades citológicas nessa faixa etária foi elevada e nitidamente associada à infecção pelo HPV, especialmente naquelas infectadas por dois e por mais de dois tipos, bem como nas portadoras dos tipos classificados nas espécies filogenéticas de alto risco, segundo a ICTV.

As informações do presente estudo são importantes para instituição de medidas educativas que objetivem diminuir o comportamento de risco para a infecção pelo HPV e por outros microrganismos de transmissão sexual, que poderiam influenciar seu curso bem como dos inconvenientes da gravidez precoce. Desse modo, o estímulo à abstinência sexual nesta fase da vida, a relação mutuamente monogâmica ou pelo menos a limitação do número de parceiros, bem como a escolha de parceiro com comportamento de baixo risco, poderiam diminuir não apenas a frequência da infecção, mas também a ocorrência de anormalidades citológicas entre as infectadas, por diminuir a probabilidade de aquisição de mais de um tipo de vírus com a exposição sexual.

O uso do preservativo masculino, apesar de não ter se mostrado como fator de proteção no presente estudo, deve ter seu uso estimulado, uma vez que diminui a quantidade de vírus transmitida, pois recobre uma área de pele onde a infecção é mais freqüente, protege contra outras infecções de transmissão sexual além de evitar a gravidez, quase sempre indesejada na adolescência. Mesmo que haja transmissão do HPV, a menor carga viral transmitida poderia resultar em infecção transitória, menor ocorrência de anormalidades citológicas e na proteção contra verrugas genitais e câncer cervical. Diminui também a exposição a possíveis co-fatores para a carcinogênese cervical, como outras infecções de transmissão sexual. Além disso, estudos longitudinais recentes mostram que seu uso associa-se à proteção contra a infecção, a menor persistência e a maiores taxas de resolução entre as infectadas pelo HPV.

Os resultados do presente estudo indicam ainda que, para prevenir a infecção pela vacina, esta deve ser aplicada antes do início da atividade sexual, uma vez que, mesmo adolescentes com parceiro único, apresentam risco de adquirir a infecção. Como há tendência nos últimos anos que a atividade sexual tenha início cada vez mais cedo e que a duração da proteção imune pela vacina é pelo menos de 4 a 5 anos, a vacinação deveria ser iniciada já na pré-adolescência ou mesmo incorporada ao programa nacional de imunizações, o que facilitaria maior cobertura populacional, procedimento todavia dificultado pelo elevado custo da vacina. Com relação à distribuição dos tipos, a eficácia da vacina na região do estudo poderia ser diferente da esperada, uma vez que nessa população, o HPV 18 ocupou o quinto lugar em prevalência. Além disso, mesmo que a cobertura vacinal seja adequada, o seu impacto na redução da incidência do câncer do colo uterino seria de no máximo 70%, com a atual vacina. Assim, por não conter todos os tipos de alto risco a vacina não poderá

substituir a triagem citológica, embora possa retardar seu início e aumentar o intervalo entre os exames. Desse modo, fatores como idade de início da vacinação, cobertura populacional, tipos de HPV contra os quais protege, duração da imunidade, necessidade de manutenção dos programas de triagem citológica e o elevado custo de ambos os procedimentos devem ser cuidadosamente avaliados em cada região.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves W, Kaufman R 2000. Papillomavirus detection: Demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *A J Obstet Gynecol.* 182: 257-264.

Alves RRF, Almeida Netto JC 2004. Métodos de triagem e diagnóstico na infecção pelo papilomavirus humano, na neoplasia intra-epitelial e no câncer do colo uterino. *Rev de Patol Tropic.* 33: 169-182.

Andersson S, Mints M, Sällström J, Wilander E 2005. The relative distribution of oncogenic types of human papillomavirus in benign, pre-malignant and malignant cervical biopsies A study with human papillomavirus deoxyribonucleic acid sequence analysis. *Cancer Detection and Prevention.* 29: 37 – 41.

Bachtiary B, Obermair A, Dreier B, Bierner P, Breitenecker G, Knocke T-H, Selzer E, Pötter R 2002. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Int J Cancer.* 102: 237-243.

Baseman GJ, Koustly LA 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 32S: S16 – S17.

Beerens E, Renterghem LV, Praet M, Sturtevagen Y, Weyers S, Temmerman M, Dapypere H, Claeirs P, Cuvelier CA 2005. Human papillomavirus DNA detection in women with primary abnormal cytology of the cervix: prevalence e distribution of HPV genotypes. *Cytopathol.* 16: 199-205.

Bernard H-U 2005. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomavirus. *J Clin Virol.* 32S: S1-S6.

Borges ALV, Schor N 2002. Início da vida sexual na adolescência e relações de gênero: Um estudo transversal em São Paulo, Brasil, *Cad Saúde Pública* 2005. 21: 499-507.

Bosch FX, Manos MM, Munõz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV 1995. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Int Cancer Inst.* 87: 796-802.

Bosch FX, Lorincz A, Munõz N, Meijer CJL, Shah KV 2002. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 55: 244-265.

Brasil SL, Mitsui ER, Pereira AMB, Alves RN 2000. Mudanças no comportamento sexual do adolescente decorrentes do surgimento da SIDA no contexto social. *Análise Psicológica.* 4: 465-483.

Brestovac B, Harnett GB, Smith DW, Shellam GR, Frost FA 2005. Human papillomavirus genotypes and their association with cervical neoplasia in a cohort of western Australian women. *J Med Virol.* 76: 106 – 110

Brink AATP, Zielinski GD, Steenbergen RDM, Sniders PJF, Meijer CJLM 2005. Clinical relevance of human papillomavirus testing in cytopathology. *Cytopathol.* 16: 7-12.

Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, Juliar BE, Breen TE, Fortenberry JD 2005. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis.* 191:182-192.

Butler EB, Stanbridge CM 1984. Lesões condilomatosas das vias genitais femininas inferiores. *Cin Obst Ginecol Am Norte.* 11: 179-196

Camara GNL, Cerqueira DM, Oliveira APG, Silva EO, Carvalho LGS, Martins CRF 2003. Prevalence of human papillomavirus types in women with pre-neoplastic and neoplastic cervical lesions in the Federal District of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 98: 879-883.

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

Cavalcante SMB, Zardo LG, Passos MRL, Oliveira LHS 2000. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J Infect.* 40: 80-87.

Castellsagué X, Menéndez C, Loscertales M-P, Kornegay JR, dos Santos F, Gómez-Olivé FX, Loveras B, Abarca N, Vaz N, Barreto A, Bosch FX, Alonso P 2001. Human papillomavirus genotypes in rural Mozambique. *Lancet*. 358: 1429-1430.

Castellsagué X, Bosch FX, Munoz N 2002. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research*. 89: 191-199.

CDC 2002. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *Clinical prevention guidelines MMWR 2002*. 51: 2-7

Clark LR, Jackson M, Lynne AT 2002. Adolescent knowledge about sexually transmitted diseases. *Sex Trans Dis*. 29: 436-443.

Clifford GM, Smith JS, Muñoz N, Franceschi S 2003. Human papillomavirus types in invasive cancer worldwide a meta-analysis. *B J Cancer*. 88: 63-73.

Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL 2006. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine 24S3*: S3/26-S3/34.

Chan PKS, Chang AR, Cheung JLK, Chan DPC, Xu LY, Tang NLS, Cheng AF 2002. Determinates of cervical human papillomavirus infection: differences between high- and low-oncogenic risk types. *J Infect Dis*. 185: 28-35.

Chaturvedi AK, Dumestre J, Gaffga AM, Mire KM, Mire KM, Clark RA, Braly PS, Dunlap K, Beckel TE, Hammons AF, Kissinger PJ, Hagensee ME 2005 a. Prevalence of human papillomavirus genotypes in women from three clinical settings. *J Med Virol.* 75: 105-113.

Chaturvedi AK, Myers L, Hammons AF, Clarck RA, Dunlap K, Kissinger PJ, Hagensee ME 2005 b. Prevalence and clustering pattens of human papillomavirus genotypes in multiple infections. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14: 2439-2445.

Cho NH, An HJ, Jeong JK, Kang S, Kim JW, Kim YT, Park TK 2003. Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean women: Comparison with cytologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 188: 56-62.

Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blonfield P, Bailey A, Young LS, Woodman CBJ 2002. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG.* 109: 96-98.

Côrtes RMLC, 2005. Prevalência e fatores associados à infecção por *Chlamydia trachomatis* em adolescentes da Região Noroeste do Município de Goiânia, GO. Dissertação de Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás. 54 p.

Coutlée F, Gravitt P, Kornegay J, Hankins C, Richardson H, Lapoite N, Voyer H, The Canadian Women's HIV Study Group, Franco E 2002. Use of PGM1 primers in L1

consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples. *J Clin Microbiol.* 40: 902 – 907.

Cuschieri KS, Whitley MW, Seagar AL, Arends MJ, Moore C, Gilkison G 2004. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol.* 57: 68-72

Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Gilkison G Arends MJ, Graham C, McGoogan E 2005. Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *J Clin Pathol.* 58: 946-950.

Cuschieri KS, Cubie HA 2005. The role of human papillomavirus testing in cervical screening. *J Clin Virol.* S32: S34-S42

Daud LES 2005. Detecção e genotipagem do papilomavírus humano em amostra do colo uterino de adolescentes do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia. Dissertação de Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás. 68 p.

Dell LD, Chen H, Ahmad F, Stewart DE 2000. Knowledge about human papillomavirus among adolescents. *Obstet Gynecol.* 96: 653-656.

de Villiers E-M 2002. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. Mini review. *Int J Cancer.* 103: 705-708.

de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H 2004. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 324: 17-27.

Doeberitz, MVK, Spitkovsky D, Ridder R 1997. Interactions between steroid hormones and viral oncogenes in the pathogenesis of cervical cancer. *Verch Dtsch Path 81*: 233-239.

Doorbar J, Sterling JC 2001. The biology of human papillomaviruses In: Sterling JC and Tyring SK, editors. Human papillomaviruses - Clinical and scientific advances. *Arnold 2*: 10-23.

Edelman M, Fox A, Alderman E, Neal W, Shapiro A, Silver EJ, Spigland I, Suhrland MJ 2000. Cervical Papanicolaou smear abnormalities and *Chlamydia trachomatis* in sexually active adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 13: 65-60.

Elfgren K, Kalantarini M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J 2000. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *A J Obstet Gynecol*. 183: 561-576.

Elson DA, Riley RR, Lacey Ama, Thordarson G, Talamantes FJ, Arbeit JM 2000. Sensitivity of the transformation zone to estrogen-induced squamous carcinogenesis. *Cancer Research* 60: 1267-1275.

Evander M, Edlund K, Guatafsson Á, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, Wadell G 1995. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *JID*. 171: 1026-1030.

FDA 2006 licenses new vaccine for prevention of cervical cancer and other diseases in females caused by human papillomavirus. Rapid approval marks major advancement in public health. Available at <http://www.fda.gov/cber/products/hpvmer060806.htm> accessed in 2006.

Fife HK, Cramer HM, Schroeder JM, Brown DR 2001. Detection of multiple human papillomavirus types in the lower genital tract correlates with cervical dysplasia. *J Med Virol*. 64: 550-559.

Franco EL, Villa LL, Ruiz A, Costa MC 1995. Transmission of cervical papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *J Infect Dis* 172: 756 - 763.

Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau M-C, Désy M, Rohan ET 1999. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*. 180: 1415-1423.

Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A 2001. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 164: 1017-1025.

Frazer HI, Cox JT, Mayeaux EJ, Franco EL, Moscicki A-B, Palefsky JM, Ferris DG, Ferenczy AS, Villa LL 2006. Advances in prevention of cervical cancer and others human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis.* 25: S65-S81.

Garcia MMD 2005. Prevalência de anormalidades citológicas cervicais em adolescentes do Distrito Sanitário Noroeste do município de Goiânia-Goiás: infecção pelo papilomavírus humano e outros fatores associados. Dissertação de Mestrado, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás. 66 p

Gerberding JL 2004. Report to Congress: Prevention of Genital Human Papillomavirus Infection. Center for Disease Control and Prevention, *Department of Health and Human Services.*

Giraldo P, Amaral RLG, Gonçalves AK, Vicentini R, Martins CH, Giraldo H, Fachini AM 2005. Influência da frequência de coitos vaginais e da prática de duchas higiênicas sobre o equilíbrio da microbiota vaginal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 27: 257-262.

Giraldo P, Gonçalves AKS, Pereira SAS, Barros-Mason S, Gondo ML, Witkin SS 2006. Human papillomavirus in the oral mucosa of women with genital human papillomavirus lesions. *EJOG* 126: 104-106.

Giovannelli L, Lama A, Capra G, Giordano V, Aricó P, Ammatuna P 2004. Detection of human papillomavirus DNA in cervical samples: analysis of the new PGMY-PCR compared to the hybrid capture II and MY-PCR assays and a two-step nested PCR assay. *J Clin Microbiol.* 42: 3861 – 3864.

Giuliano AR, Denman C, Zapien JG, Henze JLN, Ortega L, Djambazov B, Galaz BEM, Hatch K 2001. Design and results of the USA-Mexico border human papillomavirus (HPV), cervical dysplasia, and Chlamydia trachomatis study. *Rev Panam Salud Publica/ Pan J Public Health*. 9: 172-181.

Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Inserra P, Olvera S, Hatch K 2002. Incidence and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis*. 186: 462-469.

Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein C, Wright TC, Bosh FX, Franco E 2004. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 96: 604-615.

Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlé F, Hildesheim A, Shiffman MH, Scott DR, Apple RJ 2000. Improved amplification of genital papillomaviruses. *J Clin Microbiol*. 38: 357 – 361.

Guimarães EMB, Alves, MFC, Domingos LT, Araújo RS 2002. Doenças sexualmente transmissíveis: infecção por *Chlamydia trachomatis*. *Rev Patol Trop*. 31: 01-21.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zaraf T, Naud P, Carvalho NS, Rotelli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G 2004. For the GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human

papillomavirus types 16 and 18 in young women; a randomized controlled trial. *Lancet*. 364: 1757-1765.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Clemens SAC, Dubin G 2006. On behalf of the HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet*. 365: 1247-1255.

Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, Balmaceda I, Greenberg MD, Alfaro M, Burk RD, Wacholder S, Plummer M, Schiffman M 2000. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst*. 92: 464-474.

Ho GYF, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, Basu J, Tachezy R, Lewis R, Romney S 1995. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk for persistent cervical dysplasia. *J Nat Cancer Inst*. 87: 1355-1371.

Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD 1998. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 338: 423-428.

Huang L-E, Chao S-L, Chen P-H, Chou H-P 2004. Multiple HPV genotypes in cervical carcinomas: improved DNA detection and typing in archival tissues. *L Clin Virol*. 29: 271-276.

IARC. International Agency for Research on Cancer 2004. Available at http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/archives/pr151a.html. Accessed in 2006

Iftner T, Villa LL 2003. Chapter 12: Human papillomavirus technologies. *J Natl Câncer Inst Monogr.* 31:80-88.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas de incidência de câncer no Brasil 2006. Disponível na rede em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/versaofinal.pdf> Acessado em 2006.

Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, Klein RS, Paramsothy P, Schuman P, Cu-Uvin S, Shah K 2002. For the HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol.* 186: 21-27.

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

Kahn JA, Hillard PA 2004. Human papillomavirus and cervical cytology in adolescents. *Adol Med Clin.* 15: 301-321.

Kahn JA 2005. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *J Adolesc Health.* 37: S10-S16.

Kjellberg L, Hallmans G, Ahren A-M, Johansson R, Bergman F, Wadelli G, Angström T, Dillner J 2000. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *B J Cancer*. 87: 1332-1338.

Kornegay JR, Roger M, Davies PO, Shepard AP, Guerrero NA, Lloveras B, Evans D, Coutlée F 2003. International proficiency study of a consensus L1 PCR assay for the detection and typing of human papillomavirus DNA: evaluation of accuracy and intralaboratory and interlaboratory agreement. *J Clin Microbiol*. 41: 1080 – 1086.

Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, Suntum M, Bock JE, Poll PA, Meijer CJLM 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 325:

Koutsky LA 1997. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med*. 102: 3-8.

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU 2002. For the Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 347: 1645-1651.

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

Lee AS, Kang D, Seo SS, Jeong JK, Yoo KY, Jeon YT, Kim JW, Park NH, Kang SB, Lee HP, Song YS 2003. Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNA Chip™. *Cancer Letters*. 198: 187-192.

Leite, IC, Rodrigues RN, Fonseca MC 2004. Fatores associados com o comportamento sexual e reprodutivo entre adolescentes das regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2: 474-481.

Levi EJ, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J, Pannuti CS 2004. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol*. 92: 225-231.

Liaw KL, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, Manos MM, Scott DR, Sherman ME, Kurman RJ, Glass AG, Anderson SM, Schiffman M 2001. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis*. 183: 8-15.

Longato Filho AL, Etlinger D, Gomes NS, Cavalieri MJ 2003. Frequência de esfregaços cervico-vaginais anormais em adolescentes e adultas: revisão de 308630 casos. *Rev Inst Adolf Lutz*. 83: 997-1003.

Lorenzato F, Singer A, Mould T, Santos LC, Maia A, Cariri L 2001. Cervical cancer detection by hybrid capture and evaluation of local risk factors. *Int J Gynecol Obst.* 73: 41-46.

Maciag PC, Villa LL 1999. Genetic susceptibility to HPV infection and cervical cancer. *Braz J Med Biol Res.* 32: 915- 920.

Manhart LE, Koutsky LA 2002. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia?: A meta-analysis. *Sex Trans Dis.* 99: 725-735.

Marrazzo JM, Stine K, Koutsky LA 2000. Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 183: 770-774.

Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J, Krunfly C, van den Brule AJC, Meijer CJLM, Muñoz N, Herrero R 2003. Proyecto Concordia Collaborative Group: Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: A population-based study. *Sex Transm Dis.* 30: 593-599.

Matsukura T, Sugase M 2004. Human papillomavirus genomes in squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Virology.* 324: 439-449.

Meijer CJLM, Walboomers JMM 2000. Cervical cytologic after 2000: Where to go. *J Clin Pathol.* 53: 41-43.

Meisels A, Fortin R 1976. Condylomatous lesions of the cervix and vagina cytologic patterns. *Acta Cytol.* 20:505-509.

Mendez F, Munoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, van den Brule AJC, Ronderos M, Meijer C, Munoz A 2005. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis.* 192: 1158-1168.

McLaughlin-Drubin ME, Meyers C 2004. Evidence for the coexistence of two genital HPV types within the same host cell in vitro. *Virology.* 321: 173-180.

Ministério da Saúde. Pesquisa Sobre Comportamento Sexual e Percepções da População Brasileira Sobre HIV/AIDS – Brasília: Coordenação Nacional de DST e AIDS; 2000.

http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/avalia4/resultados/primeira_rel.htm. Acessado em 29/06/2006.

Miranda AE, Gadelha AMJ, Szwarcwald CL 2005. Padrão de comportamento relacionado às práticas sexuais e ao uso de drogas de adolescentes do sexo feminino residentes em Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2002. *Cad Saúde Pública.* 21: 207-216.

Molano M, Weiderpass E, Posso H, Morre SA, Ronderos M, Franceschi S, Arelan A, Meijer CJLM, Munoz N, van den Brule AJC 2003 a. Prevalence and determinants of

Chlamydia trachomatis in women from Bogotá, Colombia. *Sex Transm Infect.* 79: 474-478.

Molano M, van den Brule A, Martyn P, Weiderpass E, Hector P, Annie A, Meijer CJLM, Muñoz N, Franceschi S 2003 b. The HPV Study Group. Determinants of clearance of human papillomavirus infection in Colombian women with normal cytology: a population based, 5-year follow-up study. *A J Epidemiol.* 158: 486-494.

Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn L-J 2005. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol.* 32S: S43-S51.

Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, Herrero R, Franceschi S 2002. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 359: 1085.

Moscicki AB, Winkler B, Irwin CE, Schachter J 1989. Differences in biologic maturation, sexual behavior, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. *J Pediatr.* 115: 487-493.

Moscicki A-B, Palefsky J, Gonzales J, Schoolnik GK 1990. Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females: prevalence and risk factors. *Pediatr Research.* 28: 507-513.

Moscicki A-B, Shiboski S, Broering J, Powel K, Clayton L, Jay Naomi, Darragh TM, Brescia R, Kanowitz S, Miller S, Stone J, Hanson E, Palefsky J 1998. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr.* 132: 277-284.

Moscicki A-B, Burt VG, Kanowitz S, Darragh T, Shiboski S 1999. The significance of squamous metaplasia in the development of low grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Cancer.* 85: 1139-1144.

Moscicki A-B, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, Crowley-Nowick A, Levin L, Wilson CM 2000. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls. Impact of infection with human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 154: 127-134.

Moscicki A-B, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, Miller S, Layton L, Farhat S, Darragh T, Palefsky J, Broering G 2001. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA.* 285: 2995-3002.

Moscicki AB 2003. Cervical cytology screening in teens. *Current Women's Health Reports.* 3: 433-437.

Moscicki A-B, Ellemberg JH, Farhat S, Xu J 2004. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis.* 190: 37-45.

Moscicki A-B 2005. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health.* 37: S3-S9.

Mount SL & Papillo JL 1999. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnosis in northern New England. *Pediatrics.* 103: 593-545.

Muñoz N 2000. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol.* 19: 1-5.

Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJLM, Bosch FX 2002. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 359: 1093-1099.

Muñoz N, Bosh FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Peter JF, Meijer CJLM 2003. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 348: 518-527.

Munõz N, Bosch FX, Castellsague X, Díaz M, Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJLM 2004. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and sceen? The international perspective. *Int J Cancer.* 111: 278-285.

Naqvi SH, Wajid S, Mitra AB 2004. Restriction length polymorphism of L1 amplicon using Rsa 1 detects five different human papillomavirus types and their co-infections among women attending a gynaecological outpatient department. *J Virol Met.* 117: 91 – 95.

Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, VoorhorstFJ, Bezemer PD, Verheijen RHM, Meijer CJLM 2001. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet.* 358: 1782-1783.

Nonnemacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC 2002. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Ver Saúde Pública.* 36: 95-100.

Noronha V, Mello W, Villa L, Brito A, Macedo R, Bisi F, Mota R, Sassamoto K, Monteiro T, Linhares A 1999. Papilomavírus humano associado a lesões de cérvix uterina. *Rev Soc Bras Med Trop.* 32: 235-240

Park J, Sun D, Genest DR, Trivijitsilp P, Suh I, Crum C 1998. Coexistence of low and high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix: morfologic progression or multiple papillomaviruses. *Gynecol Oncol.* 70: 386-391.

Peyton LC, Gravitt PE, Hunt WC, Hundley RS, Zhao M, Apple RJ, Wheeler CM 2000. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J Infect Dis.* 183: 1554-1564.

Pinto AP, Tulio S, Cruz OR 2002. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Rev Assoc Med Bras.* 48: 73-78.

Piyathilake VJ, Henao OL, Macaluso M, Cornwell PE, Meleth S, Heimbarger DC, Partridge EE 2004. Folate is associated with the natural history of high-risk human papillomaviruses. *Cancer Research.* 64: 8788-6793.

Rabelo-Santos SH, Zeferino L, Villa LL, Sobrinho JP, Amaral RG, Magalhães AV 2003. Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiania, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 98: 181-184.

Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Oliveira EZ, Aldrighi JM, Neto CM 2006. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do Papanicolaou em adolescentes e mulheres jovens. *Rev Assoc Med Bras.* 52: 43-47.

Remmerbach TW, Brinckmann UG, Hemprich MC, Kühndel K, Liebert UG 2004. PCR detection of human papillomavirus of the mucosa: comparison between MY09/11 and GP5+/6+ primer sets. *J Clin Virol* 30:302-308.

Revzina NV, DiClemente RJ 2005. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. *Internet J STD & AIDS.* 16: 528-537.

Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, Coutlée F, Franco EL 2003. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 12: 485-490.

Richardson H, Franco E, Pintos J, Bergeron J, Arella M, Teller P 2000. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal university students. *Sex Trans Dis.* 27: 79-85.

Risser WI, Bortot AT, Benjamins LJ, Feldman JM, Barrat MS, Eissa MA, Rissera JMH 2005. The epidemiology of sexually transmitted infections in adolescents. *Ped Infect Dis.* 16:160-167.

Rolón AP, Smith JS, Munoz N, Klug SJ, Herrero R, Bosch X, Llamosas F, Meijer CJLM, Walboomers JMM 2000. Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay. *Int J Cancer.* 85: 486-491

Rousseau MC, Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Termini L, Prado JM, Rohan TE 2000. A cumulative case-control study of risk factor profiles for oncogenic and nononcogenic cervical human papillomavirus infections. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 9: 469-476.

Rousseau MC, Pereira JS, Prado JCM, Villa LL, Rohan TE, Franco EL 2001. Cervical coinfection with human papillomavirus types as a predictor of a acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis.* 184: 1508-1517.

Rousseau MC, Abrahamowicz M, Villa LL, Costa MC, Rohan TE, Franco EL 2003 a. Predictors of cervical coinfection with multiple human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 12: 1029 – 1037.

Rousseau MC, Villa LL, Costa MC, Abrahamowicz M, Rohan TE, Franco AE 2003 b. Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytologic abnormalities. *Sex Transm Dis.* 581-587.

Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, Stenberg M, Sawyer MK, Swan D, Papp JR, Black CM, Unger ER 2005. Association of *Chlamydia trachomatis* with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol.* 162: 668-675.

Sánchez JLG, Brambila JC, Hernández JC, Hernández DMH, Sánchez SM, Carranca AG 2002. Infección por virus del papiloma humano de alto y bajo riesgo en mujeres con NIC. Características diferenciales. *Ginecol Obstet Méx.* 70: 11-16.

Schellekens MC, Dijkman A, Aziz MF, Siregar B, Cornain S, Kolkman-Uljee S, Peters LAW, Fleuren GJ 2004. Prevalence of single and multiple HPV types in cervical carcinomas in Jakarta, Indonasia. *Gynecol Oncol.* 83: 49-53.

Schiffman M, Herrero R, DeSalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Hutchinson M, Wright TC,

Solomon D, Chen Z, Schussler J, Castle PE, Burk RD 2005. The carcinogenicity of papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*. 337: 76-84.

Schlott T, Eiffert H, Bohne W, Landgrebe J, Brunner E, Spielbauer B, Knight B 2005. Chlamydia trachomatis modulates expression of tumor suppressor gene caveolin-1 and oncogene C-myc in the transformation zone of non-neoplastic cervical tissue. *Gynecol Oncol*. 98: 409-419.

Scott M, Nakagawa M, Moscicki A-B 2001. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 8: 209-220.

Sellers JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, Lorincz A, Dalby DM, Janjusevic V, Keller JL 2000. For the Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ*. 163: 503-508.

SEPLAN - Goiânia 2002. Secretaria de Planejamento.

Shew ML, Fortenberry JD 2005. HPV infection in adolescents: natural history, complications, and indicators for viral typing. *Ped Infect Dis*. 16: 168-174.

Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, Juliar EB, Batteiger EB, Quadadri B, Brown DR 2006. 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*. 160: 151-156.

Shrier LA, Bowman FP, Lin M, Crowley-Novick A 2003. Mucosal immunity of the adolescent female genital tract. *J Adol Health*. 32: 183-186.

Silva CS, Souza MA, Angelo AG, Pavani R, Adad SJ, Murta EF 2002. Increased frequency of abnormal Papanicolaou smears in adolescents. *Arch Gynecol Obstet*. 266: 154-156.

Smith JS, Munoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, Bosch FX, Walboomers JMM, Peeling R 2002. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and in Philippines. *J Infect Dis*. 185: 324-331.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T 2002. Young N for the Forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 287: 2114-2119.

Solomon D, Chen Z, Schussler J, Castle PE, Burk RD 2005. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*. 337: 76-84.

Speroff L, Glass HR, Kase GN 1980. Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade. Puberdade anormal e problemas do crescimento. Segunda Edição. 277-294.

Stanley AM 2001. Immune responses to human papillomaviruses In: Sterling JC and Tyring SK, editors. Human papillomaviruses - *Clinical and scientific advances*. Arnold. 2: 10-23.

Steiner MJ, Willard Jr C 2006. Condoms and sexually-transmitted infections. *N Engl J Med*. 354: 2642-2643.

Stern PL 2005. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J Clin Virol*. 32S: S72-S81.

Stone MK 1990. Prevenção das DST. Estratégias para a manutenção da saúde. *Clin Obst Ginecol Am do Norte*. 4: 777-787.

Sulak PJ 2004. Adolescent sexual health .*J Family Practice*. S3:

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

Tamim H, Finan RR, Sharida HE, Rashid M, Almawi WY 2002. Cervicovaginal coinfections with human papillomavirus and chlamydia trachomatis. *Virology*. 43: 277-281.

Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, Kiviat NB, Lee S-K, Adam ED, Koutsky LA 2000. Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types. *J Infect Dis.* 182: 1097-1102.

Touzé A, Sanjosé S, Coursaget P, Almirall MR, Palacio V, Meijer CJLM, Kornegay J, Bosch FX 2001. Prevalence of anti-human papillomavirus type 16, 18, 31, and 58 virus-like particles in women in the general population and in prostitutes. *J Clin Microbiol.* 39: 4344-4348.

Utagawa LM, Pereira SMM, Cavaliere MJ, Shirata NK 2000. Lesões precursoras de câncer do colo uterino em adolescentes: impacto em saúde pública. *Folha Médica.* 119: 55-58

Van den Brule AJC, Pol R, Fransen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJLM, Snijders PJF 2002. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol.* 40: 779 – 787.

van der Graaf Y, Molijn A, Doornewaard H, Quint W, van Doon L-J, van den Tweel 2002. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol.* 156:158-164.

Vieira MAS, Guimarães EMB, Barbosa MA, Turch MD, Alves, MFC, Seixas, MSC, Garcia MMD, Minamisava R 2004. Fatores associados ao uso do preservativo em

adolescentes do gênero feminino no município de Goiânia. *DST – J Bras Doenças Sex Transm.* 16: 77-83

Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lêhtinen M, Skjeldestad FE, Olsson S-E, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferency A, Harper DM, Tamma GM, Yu J, Lupinacci L, Raikar R, Taddeo FJ, Jansen UK, Esser TM, Sings HL, Saah AJ, Barr E 2005. Prophylactic quadrivalent humanpapillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 6: 271–78.

Villa LL 2006. Prophylactic HPV vaccines: reducing burden of HPV-related diseases. *Vaccine.* 24S1: S123-S128.

Yoshikawa H, Nagata C, Noda K, Nozawa S, Yajima A, Sekiya S, Sugimori H, Hirai Y, Kanazawa K, Sugase M, Shimizu H, Kawana T 1999. Human papillomavirus infection and other risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in Japan. *B J Cancer.* 89: 621-624.

Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Munõz N 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 189: 12-19.

Wallin K-L, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, Hailmans G, Dillner J 1999. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 341: 1633-1638.

Wang SS, Hildeshein A 2003. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monog.* 31: 25-40.

Wideroff L, Shiffman M, Haderer P, Armstrong A, Greer CE, Manos MM, Burk RD, Scott DR, Sherman ME, Schiller JT, Hoover RN, Tarone RE, Kirnbauer R 1999. Seroreactivity to human papillomavirus types 16, 18, 31 and 45 virus-like particles in a case-control study of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Infect Dis.* 180: 1424-1428.

Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee S-H, Kuypers JM, Koutsky LA 2005. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* 191: 731-738.

Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA 2006. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 354: 2645-2654.

Woodman CBJ, Collins S, Winter H, Andrew B, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS 2001. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 357: 1831-1836.

Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ, for the 2001 ASCCP-Sponsored Consensus Conference 2002. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 287: 2120-2129.

Zur Hausen 2002. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Publishing Group*. 2: 342-350.

10. ANEXOS

Anexo 1. Tipos e espécies filogenéticas da família *Papillomaviridae*, gênero *alpha-papillomavirus* encontrados na amostra populacional estudada, segundo a ICVT (de Villiers 2004).

Espécies	Tipo	Outros tipos
5 ^a	HPV 26	HPV 51; HPV 82
6 ^a	HPV 53	HPV 56; HPV 66
7 ^a	HPV 18	HPV 39; HPV 45; HPV 59; HPV 68; HPV 70
9 ^a	HPV 16	HPV 31; HPV 33; HPV 35; HPV 52; HPV 58
11 ^a	HPV 34 ^c	HPV 73
1 ^b	HPV 32 ^c	HPV 42
3 ^b	HPV 61	HPV 84; candHPV 62; candHPV 89
8 ^b	HPV 7 ^a	HPV 40
10 ^b	HPV 6	HPV 11; HPV 44
13 ^b	HPV 54	-

^aLesões mucosas de alto risco; ^blesões mucosas de baixo risco. ^ctipos ausentes na população estudada.

Anexo 2. Frequência dos tipos de HPV segundo risco oncogênico, número e achado citológico em 432 adolescentes (n, %).

Tipo de HPV	Total	Número de tipos		Anormalidade citológica	
		Úm	Mais de um	Ausente	Presente
Alto risco					
HPV 16	29 (14,1)	8 (4,6)	21 (12,1)	16 (9,2)	13 (7,5)
HPV 51	22 (10,7)	4 (2,3)	18 (10,3)	12 (6,9)	10 (5,7)
HPV 31	20 (9,7)	8 (4,6)	12 (6,9)	13 (7,5)	7 (4,0)
HPV 52	18 (8,8)	8 (4,6)	10 (5,7)	11 (6,3)	7 (4,0)
HPV 18	15 (7,3)	3 (1,7)	12 (6,9)	9 (5,2)	6 (3,4)
HPV 53	11 (5,4)	0 (0,0)	11 (6,3)	6 (3,4)	5 (2,9)
HPV 58	10 (4,8)	2 (1,1)	8 (4,6)	6 (3,4)	4 (2,3)
HPV 39	9 (4,4)	1 (0,6)	8 (4,6)	5 (2,9)	4 (2,3)
HPV 45	6 (2,9)	5 (2,9)	1 (0,6)	4 (2,3)	2 (1,1)
HPV 66	6 (2,9)	3 (1,7)	3 (1,7)	3 (1,7)	3 (1,7)
HPV 73	6 (2,9)	4 (2,3)	2 (1,1)	5 (2,9)	1 (0,6)
HPV 26	4 (1,9)	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)
HPV 33	4 (1,9)	1 (0,6)	3 (1,7)	3 (1,7)	1 (0,6)
HPV 56	4 (1,9)	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)
HPV 68	4 (1,9)	1 (0,6)	3 (1,7)	3 (1,7)	1 (0,6)
HPV 35	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,6)
HPV 70	2 (1,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
HPV 59	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)
HPV 82	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)
Total (alto risco)	174 (84,5)	54 (31,0)	120 (69,0)	103 (59,2)	71 (40,8)
Baixo risco					
HPV 6	7 (3,4)	1 (3,1)	6 (18,3)	3 (9,4)	4 (12,5)
HPV 42	5 (2,4)	2 (6,3)	3 (9,4)	3 (9,4)	2 (6,3)
HPV 54	5 (2,4)	3 (9,4)	2 (6,3)	3 (9,4)	2 (6,3)
HPV 40	3 (1,5)	2 (6,3)	1 (3,1)	2 (6,3)	1 (3,1)
HPV 84	3 (1,5)	0 (0,0)	3 (9,4)	0 (0,0)	3 (9,4)
HPV 55	2 (1,0)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)
HPV 61	2 (1,0)	2 (6,3)	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)
HPV 62	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (6,3)	1 (3,1)	1 (3,1)
HPV 11	1 (0,5)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)
HPV 44	1 (0,5)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)
HPV 89	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,1)
Total (baixo risco)	32 (15,5)	13 (40,6)	19 (59,4)	17 (53,1)	15 (46,9)
Total	206 (100,0)	67 (32,5)	139 (67,5)	120 (58,2)	86 (41,7)

Anexo 3. Frequência dos tipos de HPV, classificados em espécies filogenéticas segundo a ICTV, distribuídos segundo o achado citológico em 121 adolescentes infectadas.

ESPÉCIES FILOGENÉTICAS	Achado citológico		
	Anormal	Normal	Total
TODOS OS TIPOS			
Espécies de alto risco			
5 (HPV 26, 51, 82)	13 (48,1)	14 (51,8)	27 (17,3)
6 (HPV 53, 56, 66)	10 (47,6)	11 (52,3)	21 (13,5)
7 (HPV 18, 39, 45, 59, 68, 7)	13 (39,3)	20 (60,6)	33 (21,7)
9 (HPV 16, 31, 33, 35, 52, 58)	27 (39,1)	42 (60,1)	69 (44,2)
11 (HPV 73)	1 (16,6)	5 (83,3)	6 (3,8)
Total das espécies de alto risco	64 (41,0)	92 (58,9)	156 (100,0)
Espécies de baixo risco			
1, 3, 8, 10 e 13 ^a	15 (46,8)	17 (53,1)	32 (100,0)
Total	79 (42,0)	109 (58,0)	188 (100,0)
INFECÇÃO ÚNICA			
Espécies de alto risco			
5 (HPV 26, 51, 82);	4 (66,6)	2 (33,3)	6 (11,1)
6 (HPV 53, 56, 66)	1 (20,0)	4 (80,0)	5 (9,2)
7 (HPV 18, 39, 45, 59, 68, 70)	2 (16,6)	10 (83,3)	12 (22,2)
9 (HPV 16, 31, 33, 35, 52, 58)	3 (11,1)	24 (88,8)	27 (50,0)
11 (HPV 73)	0 (0,0)	4 (100,0)	4 (7,4)
Total	10 (18,5)	44 (81,5)	54 (100,0)
Espécies de baixo risco			
1, 3, 8, 10 e 13 ^a	2 (15,3)	11 (84,6)	13 (100,0)
Total	12 (17,9)	55 (82,1)	67 (100,0)
INFECÇÃO MÚLTIPLA			
Espécies de alto risco			
5 (HPV 26, 51, 82)	9 (42,8)	12 (57,1)	21 (20,5)
6 (HPV 53, 56, 66)	9 (56,2)	7 (43,7)	16 (15,6)
7 (HPV 18, 39, 45, 59, 68, 70)	11 (52,3)	10 (47,6)	21 (20,5)
9 (HPV 16, 31, 33, 35, 52, 58)	24 (57,1)	18 (42,8)	42 (41,1)
11 (HPV 73)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (1,2)
Total	54 (52,9)	48 (47,0)	102 (100,0)
Espécies de baixo risco			
1, 3, 8, 10 e 13 ^a	13 (68,4)	6 (31,5)	19 (100,0)
Total	67 (55,4)	54 (44,6)	121 (100,0)

^aTipos classificados nas espécies de baixo risco oncogênico: HPV 6, 11, 40, 42, 44, 54, 55, 61, 62, 84 e 89.
