

CRISTINA HELENA RAMA

**Prevalência de infecção por HPV em jovens
primíparas e fatores associados**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências**

**Área de concentração: Medicina Preventiva
Orientador: Prof. Dr. José Eluf Neto**

**São Paulo
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rama, Cristina Helena

Prevalência de infecção por HPV em jovens primíparas e fatores associados /
Cristina Helena Rama. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Medicina Preventiva.

Área de concentração: Medicina Preventiva.

Orientador: José Eluf Neto.

Descritores: 1.Infecções por papilomavírus 2.Neoplasias do colo do
útero/prevenção & controle 3.Vacinas contra papilomavírus 4.Período pós-parto

USP/FM/SBD-205/09

Ao meu pai, Laudenir, pelo esforço para que eu pudesse me educar, e à minha mãe, Maria Antonia (in memorian), que foi meu exemplo de doçura e generosidade.

À minha avó, Angelina (in memorian), que foi meu exemplo de perseverança.

Ao meu marido, Sérgio, pelo apoio constante e por me complementar.

Aos meus filhos, Rafael e Letícia, por toda espontaneidade, sonhos e alegrias que trouxeram à minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Eluf Neto, que me ensinou a buscar sempre o conhecimento e a perfeição, meu exemplo de seriedade e de entusiasmo com o que faz. Pela confiança em mim depositada durante todos os passos deste trabalho e pela dedicação na orientação desta tese.

À Prof^a. Dra. Luisa Lina Villa, pela confiança em mim depositada e pela importante colaboração em todas as etapas deste trabalho.

À Prof^a. Dra. Hillegonda Maria Dutilh Novaes e ao Prof. Dr. Edmund Chada Baracat pelas contribuições a esta tese.

À Prof^a. Dra. Sonia Pagliusi, que colaborou ativamente desde o delineamento do projeto, e ao Prof. Dr. Adhemar Longatto-Filho, que fez a leitura das citologias, pela ajuda constante durante todo este trabalho.

A todos os funcionários do Instituto Ludwig de Pesquisa contra o Câncer - São Paulo que colaboraram neste estudo especialmente à Maria Stella Leme Hering, Maria Cristina Costa e Maria Antonieta Avilla Andreoli, que pacientemente me explicou as técnicas de laboratório.

Ao Prof. Dr. Venâncio A. F. Alves, pela revisão das lâminas, e a Patricia Thomann, pela confecção das lâminas para a citologia.

À Prof^a. Dra. Cecília Maria Roteli Martins, pelo incentivo que me motivou a fazer a pós-graduação, pela amizade e por estar sempre pronta a ajudar.

Ao Prof. Dr. Corintio Mariani Neto, diretor técnico, e à Prof^a. Dra. Márcia Maria Auxiliadora de Aquino, diretora médica, do Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros, por apoiarem e viabilizarem este trabalho.

Às enfermeiras Gisleine Aparecida de Castro Ângelo, Janice Olivia Galvane e Sandra Regina Antoniete Neves, às auxiliares de enfermagem Fátima Luiza de Almeida e Jesuína Alves do Nascimento e à auxiliar administrativa Rosemeire Calvo, que participaram do trabalho de campo com muita dedicação.

Aos amigos e residentes do Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros, pela ajuda e estímulo.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP - Lucia, Simone, Marlene, Rosa, Felipe,IVALDO, e ao Sr. Irineu sempre dispostos a ajudar – especialmente à Lílian, sempre esclarecendo nossas dúvidas e à Miriam, que colaborou com dedicação desde o estudo de campo deste trabalho.

A todos os amigos da Supervisão de Saúde e da Coordenadoria Regional de Saúde Norte, pelo companheirismo e incentivo, especialmente à Dra. Vera Buso, Dr. Roberto Cazuogata e Eleuza da Silva Ferreira Lima.

Às amigas Célia, Vanda, Telma, Karin, Marly, Maisa e Raquel, pela amizade que sobrevive apesar da distância.

À Adriana Sanudo, pela análise estatística.

À minha querida irmã Catia, minha eterna confidente. Às outras pessoas de minha família: Nelson, Amélia, Aline, Tereza e aos meus tios José e Aparecida Helena, pela disponibilidade da ajuda a qualquer momento.

À Maria, por amenizar meus afastamentos e colocar muito carinho em tudo o que faz.

À Organização Mundial de Saúde (Department of Immunization, Vaccines and Biologicals), que financiou esta pesquisa.

À Dr Gerson Bottacini das Dores da Digene do Brazil (atual Qiagen-Brasil), que forneceu o sistema DNA citoliq.

Às adolescentes e jovens que participaram deste estudo, enfrentando dificuldades concretas para locomover-se até o Hospital com seus bebês recém-nascidos, especialmente àquelas que chegavam inseguras, com um misto de sentimentos, de incertezas e de muita alegria por serem mães.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 INTRODUÇÃO - CONHECIMENTO SOBRE A INFECÇÃO POR HPV E PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO	20
2. OBJETIVOS	25
3. SUJEITOS E MÉTODOS	26
3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO	26
3.2 TAMANHO DA AMOSTRA	26
3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E EXCLUSÃO	27
3.4 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	27
3.5 COLETA DE INFORMAÇÕES	29
3.5.1 ENTREVISTA	29
3.5.2 CITOLOGIA ONCOLÓGICA CERVICAL	30
3.5.3 DETECÇÃO DE DNA DO HPV	31
3.6 ESTUDO PILOTO	33
3.7 ENTRADA DE DADOS	33
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
3.9 ANÁLISE DAS INFORMAÇÕES REFERENTES AO CONHECIMENTO SOBRE HPV, CÂNCER CERVICAL E VACINAS	35
3.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	35

4. RESULTADOS	36
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	36
4.2 RESULTADOS DA CITOLOGIA ONCOLÓGICA CERVICAL	40
4.3 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO GENITAL POR HPV	41
4.4 FATORES ASSOCIADOS À DETECÇÃO DE DNA-HPV	44
4.5 CIÊNCIA E CONHECIMENTO DO HPV, CÂNCER CERVICAL E VACINAS	48
4.6 COMPARAÇÃO ENTRE PARTICIPANTES DO ESTUDO E AS MULHERES QUE NÃO PARTICIPARAM	51
5. DISCUSSÃO	53
5.1 PREVALÊNCIA DO DNA-HPV	53
5.2 ACHADOS CITOLÓGICOS	57
5.3 INFECÇÃO MÚLTIPLA	59
5.4 PREVALÊNCIA DE TIPOS DO HPV E IMPLICAÇÕES PARA A VACINAÇÃO	59
5.5 FATORES DE RISCO PARA A INFECÇÃO POR HPV	66
5.6 CONHECIMENTO SOBRE O HPV, CÂNCER CERVICAL E VACINAS	68
5.7 GENERALIZAÇÃO DOS RESULTADOS	78
5.8 LIMITAÇÕES	80
6. CONCLUSÕES	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
APÊNDICE I: Consentimento livre e esclarecido	99
APÊNDICE II: Questionário	104
APÊNDICE III: Aprovação da CAPPesp e CONEP	111

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	Distribuição das 301 participantes de acordo com características sociodemográficas selecionadas	37
TABELA 2.	Distribuição das 301 participantes de acordo com características sexuais e reprodutivas selecionadas	38
TABELA 3.	Distribuição das 301 participantes de acordo com história de anticoncepção, hábito de fumar e realização de exame de Papanicolaou	39
TABELA 4.	Prevalência de DNA do HPV entre as 301 jovens primíparas ...	42
TABELA 5.	Distribuição de tipos virais selecionados por grupos etários	43
TABELA 6.	Razões de Prevalência para a infecção por HPV e seus respectivos Intervalos de 95% de Confiança (IC) conforme características sociodemográficas selecionadas e do hábito de fumar	45
TABELA 7.	Razões de Prevalência para a infecção por HPV e seus respectivos Intervalos de 95% de Confiança (IC) conforme características sexuais, reprodutivas e de história de contracepção selecionadas	46
TABELA 8.	Respostas sobre a ciência/conhecimento sobre o HPV, câncer cervical) e vacinas entre as 301 participantes	50
TABELA 9.	Características sociodemográficas, sexuais, reprodutivas e do hábito de fumar, selecionadas de participantes e não participantes do estudo	52

SIGLAS UTILIZADAS

ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance (células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas)
CHII	Captura Híbrida II
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DST	Doença sexualmente transmissível
HPV	Papilomavírus humano
IARC	International Agency for Research on Cancer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
LIAG	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau
LIBG	Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
PCR	Polimerase Chain Reaction (Reação em Cadeia por Polimerase)
RP	Razão de Prevalência

RESUMO

Rama CH. **Prevalência de infecção por HPV em jovens primíparas e fatores associados** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 98p.

Introdução: A infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) é um fator necessário para o desenvolvimento do câncer cervical. Vacinas para prevenir a infecção pelos tipos de alto risco HPV 16 e 18 foram desenvolvidas e idealmente devem ser administradas antes da exposição ao HPV através do contato sexual. As variações na prevalência do HPV e na de seus tipos específicos em diferentes populações podem influenciar as recomendações da vacina contra o HPV em diferentes locais. A vacinação após o primeiro parto poderia ser uma estratégia em potencial para atingir mulheres jovens e saudáveis, dependendo da proporção de mulheres desse grupo ainda não infectadas pelos tipos de alto risco, HPV 16 e 18.

Objetivos: O objetivo principal deste estudo foi determinar a prevalência genital do DNA de tipos específicos do HPV e avaliar a associação dessa infecção com fatores de risco selecionados em mulheres após o primeiro parto, usuárias de uma maternidade pública. **Métodos:** Esse estudo transversal foi realizado no Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros (HMLMB), uma das maiores maternidades públicas da cidade de São Paulo. Durante junho de 2006 até fevereiro de 2007, 301 primíparas de 15-24 anos, cujos partos ocorreram no referido Hospital, foram incluídas no estudo entre 43 e 60 dias após o parto. Na detecção de DNA do HPV extraído das células cervicais esfoliadas foi utilizado protocolo padrão da Reação em Cadeia por Polimerase (PCR), utilizando *primers* PGMY09/11. Para estimar a associação da infecção por HPV com fatores de risco selecionados, foi calculada a Razão de Prevalência (RP) e o intervalo de 95% de confiança [IC]; o ajuste foi realizado utilizando-se o Modelo Linear Generalizado (MLG) com distribuição binomial e função de ligação logarítmica. **Resultados:** O DNA do HPV foi detectado em 58,5% (IC 95% 52,7%-64,0%) das jovens mulheres. Os tipos de HPV mais comumente encontrados foram: HPV 16, HPV 51, HPV 52, HPV 58 e HPV 71. A prevalência dos tipos de HPV incluídos nas vacinas profiláticas foi:

HPV 16 - 12,0%, HPV 18 - 2,3% e HPV 6+11 - 4,3%. Os tipos de alto risco de HPV foram encontrados em 133 (44,2%) mulheres, enquanto 43 delas (14,3%) apresentaram somente tipos de HPV de baixo risco. Cento e duas mulheres (33,9%) foram positivas para apenas um tipo de HPV; entretanto, 43 (14,3%) apresentaram dois tipos, e 31 (10,3%) apresentaram três ou mais tipos virais. A análise multivariada revelou que somente a idade ($p=0,020$) e o hábito de fumar ($p < 0,001$) foram fatores de risco independentemente associados com a infecção por HPV. **Conclusões:** Essas adolescentes e jovens primíparas apresentaram elevada prevalência de infecção genital por tipos de alto risco do HPV, mostrando que constituem um grupo de risco para o desenvolvimento de câncer cervical. Contudo, apenas 17,3% apresentaram pelo menos um dos quatro tipos virais presentes na vacina quadrivalente (HPV 6, 11, 16 ou 18), 13,3% apresentaram infecção pelos tipos HPV 16 ou 18, e somente 1,0% apresentou concomitantemente infecção por esses dois tipos virais de alto risco presentes nas vacinas. Portanto, esse estudo indica que a grande maioria dessas jovens primíparas poderia ainda se beneficiar da imunização (*catch-up*) contra o HPV e constitui um grupo que deve ser alvo de programas efetivos de prevenção primária e secundária para o câncer cervical.

Descritores: 1. Infecções por papilomavírus 2. Neoplasias do colo do útero/prevenção e controle 3. Vacinas contra papilomavírus 4. Período pós-parto

SUMMARY

Rama CH. **Prevalence of HPV infection in young primiparous women and associated factors** [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 98p.

Introduction: Genital infection by human papillomavirus (HPV) is a necessary factor in the development of cervical cancer. Vaccines to prevent infection by high risk HPV genotypes 16 and 18 were developed and ideally should be administered before exposure to HPV through sexual contact. Variations in HPV prevalence in different populations and of specific HPV types could affect vaccine recommendations in different settings. Vaccination after first delivery could be a potential strategy for reaching healthy young women depending on the baseline prevalence of high risk genotypes 16 and 18 in this target group. **Objectives:** The main objective of this study was to determine genital type specific HPV DNA prevalence and selected risk factors associated with HPV infection after the delivery of the first child among young women in a public maternity. **Methods:** This cross-sectional study was carried out at Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros (HMLMB), one of the largest public maternity hospitals in Sao Paulo. During June 2006 to February 2007, 301 primiparous women aged 15-24 years, who gave birth at that hospital, were included in the study between 43 and 60 days after delivery. Detection of HPV DNA in cervical specimens was performed using a standardized polymerase chain reaction (PCR) protocol with PGMY09/11 primers. To estimate the association of HPV infection with selected risk factors, prevalence ratios (PR) and 95% confidence interval [CI] were estimated using a Generalized Linear Model (GLM) with binomial distribution and log link function. **Results:** Any HPV DNA was detected in 58.5% (95% CI 52.7%-64.0%) of the enrolled young women. Most common types of HPV found were: HPV16, HPV51, HPV52, HPV58 and HPV71. The overall prevalence of HPV types targeted by the HPV prophylactic vaccines was: HPV16 - 12.0%, HPV18 -2.3% and HPV 6+11- 4.3%. High-risk HPV types were found in 133 (44.2%) women, whereas 43 women (14.3%) had only

low-risk HPV types. One hundred and two women (33.9%) were positive for one HPV type only; however, 43 (14.3%) had two types, and 31 (10.3%) had three or more types detected. The multivariate analysis revealed that only age (p for trend =0.020) and smoking habits ($p < 0.001$) were risk factors independently associated with HPV infection. **Conclusions:** These adolescents and young primiparous women had high cervical HPV prevalence, suggesting that this is a high risk group for cervical cancer development. Nevertheless, 17.3% were positive to any of the four HPV types included in HPV vaccines (HPV6, 11, 16 or 18), with 13.3% positive for HPV 16 or 18, and only 1.0% of them had both vaccine related oncogenic HPV types. Thus, this study supports that the most part of young primiparous women could benefit from catch-up HPV vaccination, and represents a target group for effective primary and secondary cervical cancer prevention programs.

Descriptors: 1.Papillomavirus infections 2.Uterine cervical neoplasms/prevention & control 3.Papillomavirus vaccines 4.Postpartum period

1. INTRODUÇÃO

A infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) é a principal causa – e, provavelmente, necessária – para o desenvolvimento do câncer cervical (Walboomers et al., 1999), responsável anualmente pela morte de cerca de 274.000 mulheres em todo o mundo (Parkin et al., 2005).

As incidências mais elevadas dessa neoplasia ocorrem em algumas regiões da África (42,7/100.000), Melanésia (38,1/100.000), Caribe e América Central (respectivamente, 32,6/100.000 e 30,6/100.000) (Parkin et al., 2005).

Nas Américas, o câncer cervical é o segundo mais freqüente entre as mulheres de 15 a 44 anos, com grande variação na sua incidência: enquanto países como Estados Unidos e Canadá apresentam anualmente cerca de 7,7 novos casos por 100.000 mulheres, no Haiti, esse valor é cerca de dez vezes superior (87,3/100.000) (WHO, 2007).

A elevada incidência do câncer cervical observada nos países em desenvolvimento em relação aos países desenvolvidos reflete, entre outros fatores, iniquidade no acesso a programas de rastreamento de qualidade que ofereçam pronto diagnóstico e tratamento das alterações identificadas (Pollack et al., 2007). Esse câncer afeta significativamente mais as mulheres de classes socioeconômicas mais baixas em todo o mundo, as quais apresentam um risco

para câncer cervical invasivo 100% superior ao das mulheres pertencentes a classes socioeconômicas mais elevadas (Parikh S et al., 2003).

No Brasil, também ocorrem importantes diferenças na incidência do câncer cervical, que, sem considerar os tumores de pele não melanoma, é a neoplasia mais incidente na região Norte (22/100.000). Ocupa a segunda posição nas regiões Sul (24/100.000), Centro-Oeste (19/100.000) e Nordeste (18/100.000), enquanto no Sudeste (18/100.000) é a quarta neoplasia mais freqüente. Para o ano de 2008, a estimativa era de que ocorressem cerca de mais 18.680 novos casos dessa doença, caracterizando um risco estimado de 19 casos a cada 100.000 mulheres (Brasil-MS, 2008).

Desde a década de 70, quando Harald Zur Hausen fez os primeiros relatos sugerindo o papel do HPV no desenvolvimento do câncer cervical, mais de 100 diferentes tipos virais já foram descritos e apresentam sua seqüência de DNA completamente identificada (Zur Hausen, 2000; Muñoz et al., 2003), permitindo a classificação dos diferentes tipos virais e sua denominação por números cardinais de acordo com a organização das seqüências de nucleotídeos de seu DNA.

O papilomavírus pode infectar animais e o homem, causando neste uma variedade de lesões epiteliais proliferativas (Carr e Gyorfi, 2000). Pode infectar a pele e as mucosas oral, ocular, e respiratória, afetando especialmente a mucosa genital. Sabe-se que em torno de 45 tipos do HPV infectam o trato genital e que pelo menos 15 deles estão envolvidos em mais de 95% dos casos de câncer cervical (Carr e Gyorfi, 2000; Muñoz et al., 2003).

Os tipos que infectam a mucosa podem ser classificados em alto risco oncogênico, que corresponde aos encontrados predominantemente no câncer cervical e em lesões de alto grau (pré-malignas), e em baixo risco oncogênico, que corresponde aos constatados comumente nas verrugas genitais, sendo ainda a co-infecção pelos dois tipos virais um achado freqüente (Myers et al., 2000).

Os tipos 16 e 18 são os mais freqüentemente associados com o câncer cervical invasivo, sendo identificados em 70% dos casos dessa neoplasia, com algumas variações geográficas (Muñoz et al., 2003; Clifford et al., 2003). Há mais de uma década, esses dois tipos virais foram reconhecidos como carcinogênicos pela Internacional Agency for Research on Cancer (IARC, 1995). Mais recentemente, a eles se somaram os seguintes tipos mucosotrópicos ano-genitais também classificados como carcinogênicos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66 (IARC, 2005).

Habitualmente, a infecção por HPV é um fenômeno transitório que, acometendo as jovens logo após o início da atividade sexual, em 90% dos casos não é mais detectado após 36 meses (Ho et al., 1998; Franco et al., 1999; Moscicki et al., 2001).

Enquanto as infecções transitórias geralmente são subclínicas, a progressão neoplásica é relacionada com a persistência da infecção viral, que ocorre em uma pequena fração das mulheres infectadas. As proteínas virais E6 e E7 induzem uma proliferação celular acelerada e desordenada,

podendo levar ao aparecimento de atipias no epitélio cervical e à evolução para a transformação maligna. Uma vez dentro da célula do hospedeiro, o DNA viral pode assumir duas formas: a epissomal e a integrada. Na forma epissomal, o DNA do vírus se encontra dentro do núcleo da célula do hospedeiro, não se encontrando, porém, ligado ao DNA deste. A partir do momento em que o DNA viral se liga ao genoma da célula hospedeira, diz-se que está na forma integrada, que é a que ocorre nas lesões de maior gravidade como nos carcinomas *in situ* e invasivo (Myers et al., 2000; Bosch et al., 2002).

As mulheres que apresentam infecção persistente por HPV constituem o verdadeiro grupo de risco para o desenvolvimento do câncer cervical, com um risco relativo de 100 a 300 vezes superior em comparação àquelas em que a infecção não foi persistente (Bory et al., 2002; Bekkers et al., 2006).

Para a progressão dessa infecção para câncer, alguns co-fatores são ainda necessários e já foram, em parte, bem estabelecidos, como o uso prolongado de contraceptivos hormonais, a paridade elevada, a infecção concomitante por HIV e o tabagismo. Outros possíveis co-fatores identificados são a co-infecção por *Chlamydia trachomatis* e por Herpes simples tipo 2, a imunossupressão e a deficiência de alguns tipos de nutrientes. Entretanto, outros fatores também importantes relacionados ao hospedeiro, como os genéticos e imunológicos, e relacionados ao vírus, como variantes de

determinados tipos do HPV, carga viral e integração viral, ainda não têm seu papel claramente identificado (Munõz et al., 2006).

Entre os fatores de risco para a infecção por HPV, o mais consistente é o número de parceiros sexuais durante a vida, bem como os hábitos e a idade destes em relação à da mulher – dobrando o risco a cada acréscimo de 1,5 anos na idade do parceiro masculino (Koutsky, 1997; Moscicki et al., 2001; Baseman e Koutsky, 2005).

As mulheres com baixo nível socioeconômico, com elevada paridade e idade jovem ao primeiro parto também têm apresentado uma maior prevalência do HPV (Kahn et al., 2007; Kjellberg et al., 2000).

A associação entre infecção por HPV e uso de contraceptivos hormonais mostra resultados divergentes, ora com associação positiva (Molano et al., 2002), ora com risco apenas para infecção por tipos virais de alto risco do HPV (Rousseau et al., 2000). Entretanto, expressivos estudos não observaram essa associação (Giuliano et al., 2001; Lazcano-Ponce et al., 2001a; Moreno et al., 2002; Green et al., 2003).

A transmissão do HPV ocorre pela relação sexual com indivíduos infectados, quando o HPV, penetrando nas células epiteliais, alcança a camada basal da epiderme ou da mucosa. A transmissão perinatal da infecção por HPV também foi descrita, mas é rara, ao redor de 1% (Smith et al., 2004). A maioria das infecções é assintomática, podendo surgir lesões entre 3 semanas e 8 meses após a infecção do trato genital (Beatner e Tyring 1997).

A forma clínica da infecção por HPV, caracterizada pela presença das verrugas genitais ou condilomas acuminados, foi verificada em 5,6% da população norte-americana sexualmente ativa (18 a 59 anos) e em 10,6% de uma amostra representativa que incluiu quatro países nórdicos (Dinamarca, Irlanda, Noruega e Suécia) (Dinh et al., 2008; Kjaer et al., 2007). No Reino Unido, no período de 1990 a 2000, dados obtidos do sistema de vigilância em saúde, mostraram que a incidência de verrugas genitais foi de 236,2 casos por 100.000 mulheres (Cassel et al., 2006). É relevante citar que o tratamento das verrugas genitais inclui técnicas ablativas ou de aplicação local de agentes citotóxicos, podendo causar efeitos colaterais e seqüelas inclusive na esfera psicosssexual (Kodner et al., 2004).

As infecções subclínicas do HPV ocorrem em cerca de 4% da população e podem ser identificadas por meio de lentes de magnificação (colposcopia), por alterações citológicas em células esfoliadas do colo ou vagina ou, ainda, por alterações histológicas (Koutsky, 1997).

Porém, mais comumente, a detecção do HPV só é possível com a identificação de seu DNA, presente nas células infectadas, através de testes que empregam biologia molecular. Verificam-se taxas de detecção, em estudos de base populacional, que variam de 3% em Barcelona–Espanha (Sanjose S et al., 2003) a cerca de 27% em Ibadan–Nigéria, Guanacaste–Costa Rica e nos Estados Unidos (Thomas JO et al., 2004; Herrero R et al., 2005; Dunne et al., 2007), caracterizando-se a infecção por HPV como a doença sexualmente transmissível atualmente mais freqüente (Trottier e Franco, 2005). Apresenta,

porém, grande variação na sua prevalência em diferentes populações, bem como na distribuição dos diferentes tipos virais (Clifford et al., 2005).

Observam-se dois padrões de prevalência distintos dessa infecção com o aumento da idade das mulheres. Muitos estudos notaram decréscimo linear da prevalência com o aumento da idade (Jacobs et al., 2000; Giuliano et al., 2001; Sanjose et al., 2003; Peto et al., 2004), enquanto outros autores relatam que a prevalência da infecção genital por HPV segue uma curva bimodal, ou seja, de maior predomínio entre as jovens, declínio na terceira década e novo pico, ao redor de 55 anos, de magnitude semelhante à observada nas jovens (Molano et al., 2002; Lazcano-Ponce et al., 2001a; Herrero et al., 2005).

Os diferentes estudos, no entanto, são convergentes ao mostrar que as prevalências mais elevadas são encontradas em mulheres sexualmente ativas abaixo de 25 anos de idade.

Há mais de três décadas, as mudanças que ocorrem no colo uterino da adolescência à menopausa já foram descritas, principalmente quanto à proporção de células escamosas, glandulares e metaplásicas da junção escamo-colunar (Singer, 1975). Também se observam mudanças significativas na junção escamo-colunar no período gravídico-puerperal, com eversão gradual da endocérvix com o evoluir da gestação (Hunter et al., 2008). Essas alterações hormônio dependentes que ocorrem no colo uterino podem determinar uma suscetibilidade diferente à infecção por determinados tipos virais do HPV (Castle et al., 2006). O conhecimento dos fatores que propiciam a infecção por

HPV nos diferentes períodos de vida da mulher pode ajudar a estabelecer estratégias mais eficientes no seu controle (Franco et al., 2001).

A prevenção primária do câncer cervical depende de medidas preventivas contra a infecção por HPV, que podem incluir desde a abstinência sexual completa, medidas educativas que enfatizem mudanças no comportamento de risco para doenças sexualmente transmissíveis, até, mais recentemente, o combate à infecção através da imunização contra determinados tipos do HPV. A prevenção secundária interrompe a progressão da doença após ela já ter se iniciado, no caso do câncer cervical, através da identificação e tratamento de suas lesões precursoras (Denny e Sankaranarayanan, 2006).

Há mais de 50 anos, o rastreamento para o câncer cervical baseado no exame citológico do esfregaço cervical (Papanicolaou) vem sendo utilizado. Nos países onde há eficientes programas de *screening* citológico, o tratamento das lesões pré-malignas reduziu a mortalidade e a incidência do câncer cervical, bem como a sua detecção em estádios mais avançados (Forbes et al., 2004).

No entanto, o sucesso dos programas de rastreamento depende: da extensão da população de risco atingida pelo screening, escolha correta das faixas etárias das mulheres que devem ser alvo do rastreamento e da boa qualidade dos serviços oferecidos. Um dos componentes críticos para a boa performance desses programas é garantir a colposcopia e biópsia, tratamento imediato e seguimento adequado de todos os casos positivos (Denny e Sankaranarayanan, 2006).

O estabelecimento de programa de rastreamento para o câncer cervical que atinja grande parte da população mantendo intervalos de tempo ideais para novo *screening* envolve considerável infra-estrutura, força de trabalho e custo que pode ser uma barreira para países em desenvolvimento (Koliopoulos et al., 2004).

Além de todos os requisitos necessários para a implantação de programas de rastreamento efetivos, algumas limitações da própria citologia devem ser consideradas. Apesar da alta especificidade para lesões de alto grau ou câncer, sua sensibilidade para detectar neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 ou mais, em uma revisão que incluiu apenas trabalhos realizados na América do Norte e Europa, foi de 53%, com uma grande variação da sensibilidade (49%- 57%) (Cuzick et al., 2006).

Entre as principais causas para os resultados falsos negativos da citologia, podem-se apontar as amostras colhidas sem a adequada representatividade das células da zona de transformação cervical e a má qualidade de fixação ou de coloração do esfregaço. Juntamente com a natureza subjetiva e repetitiva do trabalho de leitura das lâminas, que pode resultar em erros de interpretação das mesmas (Ferreccio et al., 2003).

Como muitas vezes as células com atipias podem não estar presentes na lâmina ou, ainda, podem não ser identificadas entre as células normais (Cuzick et al., 2000), o uso da citologia em base-líquida tem sido preconizado como importante alternativa para ganho da sensibilidade do exame citológico. Essa técnica permite transferir todo o material celular coletado, livre de hemácias,

debris e muco, para um meio líquido, resultando em menor perda do material coletado e na preservação das estruturas morfológicas celulares (Chang, 2004). As taxas médias de espécimes inadequados, que levam à convocação da mulher para a repetição do exame, variaram de 0,8 a 1,6% para a citologia em base-líquida e ao redor de 7,5% para a citologia convencional (Sasieni et al., 2006; Karnon et al., 2004). Entretanto, apesar de a citologia em base-líquida melhorar a eficiência no processamento da amostra citológica, sua sensibilidade foi comparável à da citologia convencional em uma revisão sistemática realizada por Davey e colaboradores (2006).

A evidência de que a associação entre infecção por HPV de alto risco e câncer cervical apresenta um dos maiores riscos estatisticamente já descritos na epidemiologia de um câncer reforça que a utilização dos testes moleculares para identificação do HPV no rastreamento do câncer do colo uterino deva ser considerada (Bosch et al., 2002).

Os testes validados para identificação do DNA do HPV para uso em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos são a captura híbrida II (CHII) e a reação em cadeia da polimerase (PCR), empregando *consensus primers* MY09/11 ou GP5/6. Na PCR, o DNA do HPV pode ser amplificado por uma série de reações que levam a uma reprodução exponencial das seqüências do DNA viral presente no specimen biológico, o produto amplificado passa então, por diferentes etapas para a identificação dos diferentes tipos virais como: eletroforese em gel, hibridização dot blot ou line strip, ou ainda por seqüenciamento direto do DNA (Ifner e Villa, 2003). O teste de PCR pode ser

utilizado para quantificação da carga viral e tipagem do HPV, pois sua alta sensibilidade o torna uma grande ferramenta em pesquisa, mas sua limitação na prática clínica é detectar cargas muito pequenas do DNA viral, que podem não ter significado clínico (Lorincz et al., 2003).

A aplicabilidade dos testes para detecção do DNA do HPV encontra barreiras como seu alto custo e a elevada prevalência dessa infecção nas mulheres jovens, tornando impraticável o seguimento de todos os casos positivos. Além disso, a maioria das infecções por esse vírus nas jovens será transitória, representando um investimento desnecessário (Franco et al., 2001).

Em função disso, a CHII, que é o único teste molecular comercialmente disponível para identificar a presença do DNA do HPV, tem o seu uso proposto na prática clínica, no rastreamento do câncer cervical em mulheres com 30 anos ou mais, adjunto à citologia e realizado a cada três anos (Saslow et al., 2002). Os casos de positividade do teste implicam a necessidade de seguimento mais intenso (Stoler, 2001).

A sensibilidade dos testes para a detecção do HPV para identificar lesões de alto grau é maior do que a da citologia, ao redor de 96%, e a especificidade é de 91%; no entanto, a especificidade desses testes é menor em mulheres mais jovens (Cuzick et al., 2006).

A detecção do HPV deve ser considerada em locais onde programas de rastreamento de qualidade baseados na citologia são de difícil implementação. O valor preditivo negativo dos testes para identificação do HPV é alto para lesões de alto grau, quando se realiza um único teste; na vigência de dois

testes negativos, os intervalos para rastreamento podem ser seguramente realizados menos freqüentemente, ao redor de cinco ou até dez anos (Franco et al., 2001; Stoler, 2001).

Em 1991, a criação em laboratório de *papillomavirus-like-particles* (VLP), que são partículas virais destituídas de material genético viral e, portanto, não infectantes, que mimetizam a estrutura natural do HPV e geram uma potente resposta imune, permitiu o desenvolvimento das vacinas anti-HPV, derivadas dessas partículas (Crum, 2002).

Em 2006, a vacina profilática quadrivalente foi licenciada nos Estados Unidos (US-FDA, 2006) e na Europa (EMEA, 2006); a seguir, a vacina bivalente também foi aprovada na Europa (EMEA, 2007). Ambas destinam-se à proteção contra a infecção pelos tipos de alto risco oncogênico HPV 16 e 18, e a vacina quadrivalente adicionalmente previne a infecção pelos tipos HPV 6 e 11, tipos de baixo risco, causadores das verrugas genitais (Perez et al., 2008).

Ambas mostraram-se altamente eficazes na prevenção de doenças HPV induzidas, incluindo as neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC 2 e 3) precursoras do câncer cervical (Paavonen et al., 2007; Perez et al., 2008).

As vacinas induzem a produção de anticorpos séricos em praticamente todas as mulheres vacinadas, mostrando-se os níveis de anticorpos inúmeras vezes superiores aos observados após a infecção natural pelo vírus em todos os grupos etários avaliados. Contudo, o menor nível de anticorpos necessário para que haja a proteção ainda não está estabelecido, bem como não há informações suficientes para estimar a duração da proteção conferida pelas

vacinas, porque os dados são limitados a estudos com período pouco superiores a cinco anos de seguimento (WHO, 2007).

Portanto, o monitoramento dos níveis de anticorpos contra os tipos virais presentes na vacina e também o controle citológico para avaliar a eficácia da mesma na prevenção das lesões cervicais malignas ou pré-malignas, nas mulheres que receberam imunização contra o HPV, deverá ocorrer por décadas para que se possa afirmar exatamente a duração da proteção vacinal. Esse seguimento deverá incluir pesquisa do tipo de HPV nas lesões possivelmente encontradas para avaliar se as mesmas estão sendo causadas por tipos virais existentes na vacina e, também, se está havendo algum grau de proteção cruzada (Stanley e Villa, 2008).

Entretanto, o impacto das duas vacinas poderá variar entre diferentes regiões mundiais, em decorrência da distribuição heterogênea dos diferentes tipos virais em cada população. (Clifford et al., 2005).

Após a publicação dos primeiros resultados dos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia das vacinas, algumas críticas surgiram, a principal delas referindo-se ao uso do desfecho de interesse substituto ao câncer cervical. A principal razão para imunização contra infecção por HPV de alto risco é a prevenção do câncer cervical, mas os ensaios utilizaram a persistência da infecção e NIC como desfechos substitutos (Duggirala et al. 2003; Gérvas, 2008). Porém, o argumento de que o câncer cervical é desfecho impróprio para ser estudado por razões éticas e científicas, pois poderia levar décadas para seu desenvolvimento, além da comprovada associação de HPV 16 e 18 a 70%

dos casos de câncer cervical, tornaria a prevenção da sua infecção um desfecho substituto adequado (Koutsky 2002; Eluf-Neto, 2008).

A vacina profilática para o HPV poderá reduzir substancialmente a incidência do câncer cervical, nos países em desenvolvimento, e das alterações pré-malignas e lesões genitais, nos países desenvolvidos (WHO, 2007). Entretanto, é importante destacar que a vacinação não eliminará a necessidade dos programas de rastreamento para o câncer cervical, pois as vacinas profiláticas protegem apenas contra dois tipos virais de alto risco; além disso, serão necessárias muitas décadas para que um grande número de mulheres de diferentes coortes de nascimento sejam imunizadas (Baseman e Koutsky, 2005).

Deve-se enfatizar também que as vacinas contra o HPV, por serem profiláticas, devem ser administradas antes do início da atividade sexual para que se obtenha o máximo de eficácia vacinal (Markowitz et al., 2007). Embora se tenham observado altas taxas de soroconversão após a vacinação por HPV em todos os grupos etários avaliados pelos ensaios clínicos, a resposta sorológica foi maior em adolescentes de até 15 anos de idade (PAHO, 2006). Por outro lado, demonstrou-se não haver nenhum benefício na regressão da infecção em mulheres que já se encontravam previamente infectadas por HPV 16 ou 18, e que foram imunizadas com a vacina bivalente em relação a um grupo controle (Hildesheim et al., 2007).

Pelos motivos acima expostos, o *Centers for Disease Control e o Advisory Committee on Immunization Practices*, nos Estados Unidos,

recomendam a vacinação rotineira na idade de 9-12 anos e a atualização da vacinação (*catch-up vaccination*) para mulheres de 13-26 anos que não tenham sido previamente vacinadas ou que não tenham completado o esquema vacinal (Markowitz et al., 2007).

No Brasil, em 2006, as autoridades reguladoras aprovaram a vacina quadrivalente para mulheres de 9 a 26 anos; mais recentemente, em fevereiro de 2008, a vacina bivalente também recebeu registro para comercialização para mulheres de 10 a 25 anos, não sendo, porém, nenhuma das duas vacinas incluída em programas públicos (Brasil-MS, 2006a).

A determinação da idade da população que será alvo da imunização contra o HPV e as estratégias para se atingir adolescentes deverão ser discutidas por autoridades sanitárias dentro de cada país, bem como a definição da idade e da forma de dispensação da vacina para as mulheres às quais ela não foi administrada na faixa etária ideal (*catch-up vaccination*) (PAHO, 2006)

A vacinação de adolescentes apresenta dois problemas potenciais: a cobertura vacinal é baixa nesse grupo, quando comparada a de outras faixas etárias (Markowitz et al., 2007). Além disso, os adolescentes e jovens procuram por serviços preventivos de saúde menos frequentemente que outros grupos etários (Goldbaum et al., 2005). Embora a vacinação de adolescentes nas consultas pediátricas possa ser uma estratégia, pode haver alguma relutância em vacinar meninas contra uma doença sexualmente transmissível (Schrag et al. 2003).

Conseqüentemente, para ampliar a cobertura vacinal, todas as oportunidades para administração de vacinas às mulheres que não as receberam na idade recomendada devem ser consideradas. No caso da imunização contra o HPV, a segurança de sua administração a gestantes ainda não foi estabelecida, razão pela qual essa vacina ainda não é recomendada durante a gestação (Markowitz et al., 2007). Porém, o período após o parto, por apresentar menor probabilidade de ocorrência de uma nova gestação, favoreceria sua escolha para programas de saúde pública com vacinação em larga escala (Kibur et al., 2000).

Portanto, a vacinação profilática contra o HPV após o primeiro parto poderia ser uma estratégia potencial para atingir mulheres jovens e saudáveis que buscam cuidados pós-natais, utilizando infra-estrutura e procedimentos já implementados nos serviços de saúde. Durante o pré-natal, as gestantes são orientadas sobre os benefícios da prevenção de doenças através da vacinação e recebem imunização contra o tétano (Vanderlaer et al., 2003).

Após o parto, os serviços de saúde rotineiramente oferecem cuidados pós-natais às mães e de puericultura aos recém-nascidos, que incluem a imunização contra várias doenças. Esses retornos pós-natais poderiam ser uma oportunidade relevante também para a imunização contra o HPV. Essa estratégia, se factível, poderia melhorar os cuidados gerais dispensados à mulher nesse período.

A possibilidade da vacinação contra o HPV após o primeiro parto, dependerá, ressalte-se, da quantidade de mulheres ainda não infectadas pelos tipos de alto risco, HPV 16 e 18, nesse período.

Entretanto, permanece incerto o papel da gravidez na infecção por HPV, em virtude dos resultados discordantes relatados na literatura (Arena et al., 2002). Especificamente no período após o parto, os estudos são muito escassos, e as informações sobre a prevalência dos diferentes tipos virais, particularmente limitadas.

Para alguns autores, não houve diferença significativa na prevalência da infecção por HPV entre gestantes e não gestantes (Kemp, 1992; Chang-Claude, 1996; Chan, 2002). No entanto, estudos mais recentes relataram que a gravidez foi associada a um maior risco para essa infecção (Hernández-Girón C, 2005; Banura et al., 2008a).

Minkoff e colaboradores (2006) seguiram mulheres HIV positivas para verificar o impacto do período gestacional em relação à infecção por HPV nesse grupo. As participantes atuaram como seu próprio controle, ou seja, foram avaliadas antes, durante e após a gestação. Porém, não se observou diferença na prevalência nem na carga viral do HPV nos diferentes períodos avaliados.

Também não se obteve diferença estatisticamente significativa na prevalência da infecção por HPV em gestantes e em não gestantes, pareadas por idade, em Hong Kong–China, país com baixa incidência de câncer cervical, onde se observou baixa prevalência, respectivamente 10% e 11%, nesses dois grupos (Chan et al., 2002).

No Brasil, Ambruster et al. (2000) pesquisaram o DNA do HPV, por hibridização slot-blot, em amostras cervicais de 125 gestantes, todas com alterações citológicas cervicais, e encontraram uma prevalência de 48%, sendo: 22% para o HPV 16, 18% para o HPV 18, 18%, para ambos e 4% para o HPV 33.

A grande variação na prevalência da infecção pelo HPV observada em gestantes, com valores oscilando de 5% a 59% (Chang-Claude et al., 1996; Tenti P et al., 1999; Eppel et al., 2000; Chan et al., 2002; Smith et al., 2004; Takakuwa et al., 2006; Banura et al., 2008b) pode ser explicada por inúmeras diferenças nos desenhos utilizados nos diferentes estudos. Nestes, foram empregadas múltiplas técnicas de biologia molecular com variação na sensibilidade para a detecção do DNA viral, além da avaliação de gestantes pertencentes a populações com grandes diferenças na prevalência dessa infecção (Arena et al., 2002).

Postula-se que, na defesa contra a infecção pelo HPV, estão envolvidas a imunidade inespecífica (*natural killer cells*) e a antígeno-específica (humoral e celular). As imunoglobulinas IgG e IgA têm o papel de bloquear a entrada do vírus nas células epiteliais. Entretanto, uma vez que a infecção tenha ocorrido, a imunidade mediada por células é essencial para eliminá-la (Sanclemente et al., 2002).

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez provocam mudanças hormonais e no sistema imunológico, com redução da imunidade humoral e celular. A produção materna e placentária de progesterona é

crescente até cerca da 32ª semana de gestação, quando atinge um platô e decresce abruptamente após a expulsão da placenta. Os altos níveis de progesterona aliados à elevação, que também ocorre, dos estrogênios reduzem a imunidade celular, que pode ser danosa para o feto (Duckmann e Druckmann, 2005). Na gestação, ocorre um estado de “imunossupressão fisiológica”, para propiciar a sobrevivência do feto que pode, no entanto, diminuir a defesa contra a infecção pelo HPV (Hernandez-Giron et al., 2005; Takakuwa et al., 2006).

Em estudos experimentais, a progesterona parece aumentar a expressão da transcrição de HPV 16 e 18, com maior risco de reativação ou persistência da infecção viral (Webster et al., 2001).

Observou-se também que mulheres com níveis de receptores estrogênicos cervicais detectáveis apresentam risco significativamente maior de infecção por HPV (OR= 39,8, IC 95% 4,4-361,1), comparado a mulheres nas quais esses receptores não foram detectados, havendo também um significativo gradiente de resposta: a cada 10% de aumento na quantidade de receptores detectados, houve uma probabilidade três vezes maior de infecção por HPV (Shew et al., 2002).

Também foi descrita uma menor resposta humoral ao HPV 16 em gestantes (Sethi et al., 1998).

A paridade elevada é considerada co-fator para a progressão da infecção por HPV para o câncer cervical, possivelmente porque, além das alterações hormonais que ocorrem na gestação, acima descritas, os múltiplos partos manteriam a junção escamo-colunar na ectocérvix por muitos anos, facilitando a

exposição direta ao HPV e a outros agentes infecciosos que também poderiam atuar como co-fatores para a persistência dessa infecção (Castellsague et al., 2003).

Considerando-se a grande variação geográfica na prevalência da infecção genital por HPV em mulheres de diferentes populações, bem como a escassez de dados de prevalência dos diferentes tipos virais especificamente no período pós-gestacional, o presente estudo se propõe a estimar a prevalência da infecção genital por papilomavírus humano em mulheres jovens, após o primeiro parto, usuárias de uma maternidade pública da cidade de São Paulo.

1.1 Conhecimento sobre a infecção por HPV e prevenção do câncer do colo uterino

A imunização de adolescentes contra o HPV, a detecção desse vírus através de testes moleculares e programas de rastreamento citológico em conjunto com o adequado tratamento das lesões precursoras do câncer cervical, possibilitarão o controle eficaz dessa doença (Pollack et al., 2007).

Porém, o conhecimento da relação entre o HPV e o câncer cervical é fundamental para que as mulheres aceitem as novas estratégias desenvolvidas para a prevenção dessa doença baseadas na detecção do HPV através dos testes moleculares e também na imunização contra esse vírus (Tiro et al., 2007).

Os testes para a detecção do DNA viral já desempenham importante papel na priorização dos programas de rastreamento citológico para o câncer cervical para as mulheres que apresentam o DNA-HPV e, portanto, com maior risco de desenvolvimento desse câncer. Postula-se que após a introdução disseminada das vacinas contra o HPV eles serão ainda mais relevantes (Herrero et al., 2008).

As vacinas, de um modo geral, são consideradas as ferramentas de maior custo-efetividade utilizadas na medicina para prevenção de muitas doenças. Elas podem ser indicadas, com o objetivo de proteção individual, para pessoas sob o risco de adquirir determinada enfermidade, ou administradas rotineiramente para todas as crianças, adolescentes ou adultos, quando o objetivo é a redução significativa das taxas da morbidade e mortalidade por uma determinada doença na comunidade. No caso das vacinas contra o HPV, somente a administração rotineira para todas as adolescentes e jovens poderá controlar essa infecção (Kane, 2006).

Nos países em desenvolvimento, orçamentos limitados na área da saúde fazem com que a introdução de novas vacinas tenha que competir com o custo para o tratamento de muitas outras doenças (Kaddar et al., 2004).

Para diminuir a iniquidade no acesso a novas medidas para melhoria das condições de saúde existentes nesses países, a Organização Mundial de Saúde tem buscado alternativas para disponibilizar as novas vacinas nos países em desenvolvimento em um tempo muito menor do que ocorria no passado (Kaddar et al., 2004; PAHO, 2006). Entretanto, se o público-alvo para

a imunização a uma determinada doença não estiver sensibilizado para recebê-la, os programas de imunização não atingirão o objetivo desejado.

O fato de as vacinas contra o HPV prevenirem com mais eficácia uma doença sexualmente transmissível se sua administração se der antes do início da atividade sexual gera questões culturais que devem ser conhecidas e consideradas (Pollack et al., 2007).

Embora a maioria dos médicos ginecologistas e obstetras conheçam o impacto do câncer cervical, sua associação com a infecção pelo HPV e a possibilidade de prevenção através das vacinas, os demais profissionais de saúde, os gestores em saúde pública e a população em geral ainda não dispõem dessas informações (Kane, 2006). Por outro lado, os ginecologistas encontram-se menos envolvidos com a prescrição de vacinas nos cuidados preventivos com a saúde, em relação aos médicos de outras especialidades (Gonik et al. 2002; Kane, 2006).

Antes que programas para a introdução de imunização contra o HPV sejam estabelecidos, o grau de conhecimento do público-alvo da vacina em relação a essa infecção deve ser avaliado para o desenvolvimento de medidas educativas claras, particularmente nos países em desenvolvimento (Pollack et al., 2007).

Estudos anteriores indicam que o conhecimento sobre o HPV por parte de mulheres, homens e até mesmo profissionais de saúde é relativamente baixo (Pollack et al., 2007).

De um modo geral, apenas uma pequena proporção de mulheres referiu ter ouvido falar sobre o HPV em estudos realizados em diferentes populações, anteriormente à aprovação da primeira licença da vacina contra o HPV, que ocorreu em Junho de 2006 nos Estados Unidos (US-FDA, 2006).

De fato, a proporção de mulheres que referiu já ter ouvido falar no HPV variou entre 30% e 40% em estudos conduzidos em Medellín–Colômbia, em 2003 (Hanish et al., 2008), em dois estudos no Reino Unido (Pitts et al., 2002; Waller et al., 2003), em uma amostra superior a 69.000 participantes oriundas de quatro países nórdicos (Dinamarca, Islândia, Noruega e Suécia) (Nohr et al., 2008) e nos Estados Unidos, em um estudo de base populacional realizado em 2005 (Tiro et al., 2007).

Com a elevada publicidade que ocorreu após a aprovação das vacinas contra o HPV, provavelmente, o conhecimento sobre esse vírus deve estar sofrendo mudanças. Entretanto, na Itália, onde desde o início de 2007 a vacina já está disponível gratuitamente para meninas ao completarem 12 anos de idade, um estudo conduzido, no período de março a maio do mesmo ano, com estudantes de 14 a 24 anos mostrou que apenas 30% delas referiram ter ouvido falar anteriormente sobre o HPV e apenas 15% sabiam que a vacina se encontrava disponível em seu país (Di Giuseppe et al., 2008). No Reino Unido, apenas 24% das mulheres entrevistadas relataram ter ouvido falar desse vírus, em um estudo realizado cinco meses após a primeira aprovação de uma das vacinas contra o HPV (Marlow et al., 2007). Pouco mais da metade das

participantes australianas (51%), em entrevistas por telefone, reportou já ter ouvido falar sobre o HPV, a maioria delas através da mídia (Pitts et al., 2007).

Considerando que o desconhecimento sobre a infecção por HPV e suas potenciais conseqüências pode representar um impedimento para a obtenção de uma cobertura elevada nos programas de imunização contra esse vírus (Nohr et al., 2008) e, ainda, que é particularmente importante conhecer-se a atitude de mulheres jovens de baixo nível socioeconômico sobre a vacinação contra o HPV – pois elas constituem um grupo que apresenta significativamente mais infecção por tipos de alto risco do HPV do que jovens de melhor nível socioeconômico (Kahn et al., 2007) –, uma proposta adicional deste estudo foi avaliar o conhecimento sobre a infecção por HPV, sobre a prevenção do câncer do colo uterino e a aceitação da vacinação contra o HPV no período após o parto em mulheres jovens, usuárias de uma maternidade pública da cidade de São Paulo.

2. OBJETIVOS

Estimar a proporção de mulheres que seria potencialmente protegida se a vacina profilática para os tipos virais HPV 16 e 18 fosse administrada após o primeiro parto.

O objetivo principal deste estudo foi determinar a prevalência de infecção genital pelos tipos virais de alto risco oncológico HPV 16 e 18 em mulheres após o primeiro parto, usuárias de uma maternidade pública na cidade de São Paulo. A infecção pelos tipos virais 6 e 11, que causam a maioria dos casos de verrugas genitais, também foi investigada.

Os objetivos secundários foram:

- Avaliar a associação da infecção por HPV com fatores sociodemográficos, sexuais e reprodutivos selecionados.
- Verificar o conhecimento da mulher sobre a infecção por HPV.
- Verificar o conhecimento da mulher em relação à prevenção do câncer do colo uterino.
- Avaliar a viabilidade e aceitação da vacinação contra o HPV no período após o parto.

3. SUJEITOS E MÉTODOS

3.1 População de Estudo

Este estudo transversal foi realizado no “Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros” (HMLMB), uma das maiores maternidades públicas da cidade de São Paulo, responsável anualmente por cerca de 5.500 partos e 2.500 cirurgias ginecológicas.

A amostra deste estudo é constituída de mulheres de 15 a 24 anos, primíparas, cujo parto ocorreu no referido Hospital. A inclusão no estudo se estendeu de Junho de 2006 a Fevereiro de 2007.

3.2 Tamanho da amostra

Considerando uma prevalência da infecção genital por HPV 16 e 18 de 5% (ou seja, a soma da prevalência da infecção pelos dois tipos virais), intervalo de 95% de confiança e um erro máximo na estimativa de 3%, deveriam ser incluídas 203 mulheres. Considerando uma prevalência da infecção genital por HPV 16 e 18 de 10%, intervalo de 95% de confiança e um erro máximo na estimativa de 4%, o tamanho da amostra estimada é de 216

mulheres. Prevendo-se uma possível perda de 10%, o tamanho da amostra estimada foi de 226 ou 240 mulheres, respectivamente.

3.3 Critérios de elegibilidade e de exclusão

Toda primípara com idade entre 15 e 24 anos, brasileira, residente na região metropolitana de São Paulo por pelo menos seis meses, foi elegível para o estudo. Os critérios de exclusão foram os seguintes: portadoras de imunodeficiências (incluindo infecção por HIV), uso de imunossupressor, parto com período gestacional inferior a 32 semanas, incapacidade de compreensão do estudo ou recusa da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.4 Procedimentos

O convite para a participação no estudo foi feito durante os dias de hospitalização após o parto. As mulheres elegíveis foram abordadas por um profissional de saúde (enfermeira ou médico), e perguntadas sobre seu interesse em participar de um estudo sobre a prevenção do câncer do colo do útero.

Para as mulheres interessadas em participar foi agendado um retorno, em um período de 43 a 60 dias após a data do parto, e entregue uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Apêndice I**).

Somente foram incluídas, as mulheres que desejaram participar voluntariamente, e que retornaram para a visita pós-natal, previamente agendada. Nesse retorno, foi assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para menores de 18 anos e não casadas legalmente, foi necessária a autorização dos pais ou responsável legal.

De um total de 509 mulheres elegíveis, houve 24 (4,7%) recusas e 322 mulheres retornaram para participar; entretanto, 18 não foram incluídas: uma apresentava mais que um parto, cinco delas idade superior a 24 anos, 11 compareceram após dois meses da data do parto, uma apresentava sorologia positiva para o HIV. Três mulheres elegíveis foram excluídas pelo pesquisador: duas eram menores de idade e institucionalizadas (com dificuldade para obtenção de autorização do responsável legal), e uma delas apresentava uma doença infecciosa aguda (varicela). Não retornaram para a inclusão no estudo 163 (32,0%) mulheres que previamente haviam demonstrado interesse em participar. Portanto, 301 mulheres foram incluídas na análise.

Durante o período do recrutamento foi registrado o nome e o número do prontuário de todas as mulheres elegíveis para o estudo. Portanto, para o grupo que não participou foram levantadas as seguintes informações disponíveis no prontuário médico: idade, estado civil, realização de pré-natal, número de

consultas de pré-natal realizadas, hábito de fumar e número de parceiros sexuais.

3.5 Coleta de informações

3.5.1 Entrevista

Dentro do contexto da visita pós-natal de rotina, a mulher foi entrevistada em local apropriado, que permitiu sua privacidade. As três entrevistadoras eram enfermeiras, receberam orientação prévia sobre o protocolo do estudo e foram treinadas para a aplicação do questionário pela pesquisadora.

As entrevistas foram realizadas pessoalmente utilizando-se um questionário epidemiológico estruturado que incluía informações sobre características sócio-demográficas, hábitos, história sexual e reprodutiva.

Também foram realizadas questões sobre ciência e conhecimento sobre o HPV, câncer cervical (causas e prevenção), vacinas e aceitabilidade da vacina contra o HPV. Para as mulheres que responderam afirmativamente às perguntas sobre ciência desses assuntos, realizaram-se em seguida questões abertas relacionadas a cada um dos respectivos ítems.

Caso a participante respondesse negativamente as questões relativas a “já ter ouvido falar” (ciência) sobre o HPV, câncer cervical ou vacinas, as

perguntas abertas que se seguiriam após cada um dos respectivos temas não foram aplicadas (**Apêndice II**).

3.5.2 Citologia Oncológica Cervical

Após a entrevista, foi realizado exame pélvico de rotina por um único ginecologista/obstetra e colhida amostra de células esfoliadas da cérvix com escova cervical (*Citobrush*, DIGENE, DNA-citoliq; agora QIAGEN-Brasil).

O material foi preservado, em frasco apropriado com conservante *Universal Collection Medium (UCM)*, para análise da citologia oncológica cervical e posterior pesquisa de DNA do HPV. A citologia em base-líquida foi realizada com o sistema *DNA-Citoliq* (Digene do Brasil; agora QIAGEN-Brasil), indicada para o rastreamento citológico e já testada em estudos prévios (Syrjanen et al., 2005).

No *DNA-Citoliq*, a amostra cervical é coletada com escova endocervical do próprio sistema e imersa em um tubo com o meio conservante *UCM* (Digene do Brasil; agora QIAGEN-Brasil). É então submetida a processos técnico-laboratoriais, conforme instruções do fabricante, como homogenização e filtragem para retirar hemácias, debris, muco e infiltrado inflamatório. O resultado final é um espécime bastante fino na lâmina, e com distribuição celular homogênea. As lâminas foram fixadas em álcool absoluto e coradas pelo método de Papanicolaou.

A leitura das lâminas foi realizada, sem o conhecimento do resultado do teste de DNA do HPV, no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo citologista Dr. Adhemar Longatto-Filho e a revisão das lâminas pelo médico patologista Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves.

Foi realizada revisão de todos os esfregaços classificados como anormais e de uma amostra de 10% das lâminas com resultados classificados como normais, selecionadas por uma lista de aleatorização simples gerada em computador utilizando-se software apropriado. Após a revisão das lâminas um diagnóstico de consenso foi estabelecido.

Os resultados citológicos foram classificados com base no Sistema de Bethesda (Solomon et al., 2002)

3.5.3 Detecção de DNA do HPV

O teste para a detecção de DNA do HPV foi realizado pelo Instituto Ludwig de Pesquisa contra o Câncer, em São Paulo. O DNA foi obtido a partir de 500 *microlitros* de células cervicais esfoliadas mantidas em *UCM* (Digene do Brasil; agora QIAGEN-Brasil), utilizando-se proteinase K.

Os DNAs obtidos foram submetidos a Reação em Cadeia por Polimerase (PCR) utilizando-se uma reação Multiplex com *primers* PGMY09/11 (Gravitt et al., 2000) que amplificam uma região conservada de 450 pares de bases de um segmento do gene L1 do HPV e primers G73-G74 que amplificam 268 pares de

base para o gene da β -globina (Saiki et al., 1985) e representam um controle interno da reação para avaliação da integridade e da suficiência de DNA de cada amostra para a amplificação. Os produtos amplificados foram analisados em gel de agarose (Sambrook et al., 1989). Em todas as 301 amostras cervicais submetidas ao *multiplex* PCR o gene da β -globina foi ampliado com sucesso.

Para a tipagem do HPV utilizou-se hibridização em pontos (*Dot-blot*) com sondas HPV tipo específicas marcadas com P^{32} com capacidade de detecção de 28 tipos de HPV (Bauer et al., 1993), ou por *RFLP* (*Restriction Fragment Length Polymorphisms*) e subsequente análise em géis de poliacrilamida a 8% (Sanguinetti e col. 1994), utilizando-se as enzimas de restrição : *Bam*HI, *Dde*I, *Hae*III, *Hinf* I, *Pst*I, *Rsa*I e *Sau*3AI (Bernard et al., 1994). Ou ainda, por HPV *Linear Array Test* (Roche Molecular Diagnostics, CA, USA).

Foram considerados tipos de alto risco do HPV: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 70, 73, e 82; e tipos de baixo risco: 6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 71, 72, 81, 83, 84, CP6108 (de Villiers et al., 2004).

Foram adotadas todas as medidas recomendadas para redução do risco de contaminação dos espécimes.

3.6 Estudo piloto

Foi realizado um estudo piloto com a finalidade de avaliar: o questionário e a logística de inclusão das participantes e de coleta de material biológico (células cervicais esfoliadas).

A avaliação de 41 questionários resultou na inclusão de mais uma informação, a data do parto, na primeira página do questionário.

3.7 Entrada de dados

Os dados coletados foram digitados duas vezes por dois digitadores diferentes. Os dois arquivos foram comparados por meio do módulo *Validate* do programa EPI INFO versão 6.4 (Dean et al., 1995). Nos casos de discordância, o questionário foi consultado para correção.

Foi examinada a distribuição de frequência das variáveis para investigar valores improváveis. Nos casos de dúvida, o instrumento de coleta foi consultado para a correção.

3.8 Análise Estatística

A infecção por HPV foi detectada por PCR. A prevalência de infecção por HPV, com intervalo de 95% de confiança (IC 95%), foi estimada para o total das mulheres e segundo três faixas etárias (15-18, 19-21, 22-24 anos).

Para estimar a associação da infecção por HPV com fatores de risco selecionados, foi calculada a Razão de Prevalência (RP) e o intervalo de 95% de confiança, sendo a infecção por HPV a variável dependente e os diferentes fatores selecionados as variáveis independentes. A avaliação inicial incluiu a análise univariada com realização do teste de qui-quadrado de Pearson. Para as variáveis categóricas ordenáveis, as associações foram investigadas pelo teste qui quadrado de tendência linear (χ^2) nas Razões de Prevalência, considerando os escores das categorias como contínuos.

Para o ajuste do modelo multivariado foram selecionadas as variáveis que na análise univariada apresentaram p-valor inferior a 0,20. Dessa forma selecionaram-se as variáveis: faixa etária, escolaridade, hábito de fumar, idade da 1ª relação e número de parceiros sexuais. O ajuste foi realizado utilizando-se o Modelo Linear Generalizado (MLG) com distribuição binomial e função de ligação logarítmica (MacCullagh e Nelder, 1989). A significância estatística foi avaliada pelo teste de razão de verossimilhança (Breslow e Day, 1980).

Na análise estatística adotou-se um nível de significância de 0,05, ou seja, foram considerados como estatisticamente significantes resultados com p menor que 0,05 ($p < 0,05$). Toda a análise foi realizada utilizando o programa STATA versão 8.2. (Stata Corp, 2003).

3.9 Análise das informações referentes ao conhecimento do HPV, câncer cervical e vacinas

Na análise das respostas às questões abertas sobre conhecimento do HPV, câncer cervical e vacinas, todas as diferentes respostas foram avaliadas pela pesquisadora e por uma estudante de terceiro ano de medicina. Esta havia sido previamente instruída sobre o protocolo do estudo e treinada para identificar os pontos importantes que deveriam ser observados/extraídos do conteúdo de cada resposta aberta. As respostas semelhantes foram então agrupadas em categorias específicas.

3.10 Considerações éticas

O protocolo do estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros e do Instituto Ludwig de Pesquisa contra o Câncer de São Paulo. Foi encaminhado para a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e aprovado em 02/03/2006 (parecer 188/2006).

Foi também submetido à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesp) (**Apêndice III**).

4. RESULTADOS

4.1 Características da População

A média etária das 301 participantes foi de 19,9 anos (mediana – 20,0 anos). Quanto à etnia, mais de 60% das mulheres eram brancas e mais de 80% casadas ou com parceiro regular.

A maioria das mulheres (88%) apresentou, no mínimo, oito anos de escolaridade (primeiro grau completo), sendo que 44% delas já haviam concluído o segundo grau (11 anos completos). Menos de um terço das mulheres referiu renda familiar (incluindo os ganhos de todos os membros da família) de quatro ou mais salários mínimos, equivalente a R\$1.000,00 (o valor de um salário mínimo = R\$250,00 ou US\$119,80; US\$1,00 = R\$2,09 – em fevereiro/2007). O cálculo da renda per capita mensal só foi possível para as participantes que souberam quantificar a renda familiar, 94 mulheres responderam apenas o número aproximado de salários mínimos ganhos. Para as 203 participantes em que foi possível o cálculo da renda per capita, mais da metade apresentou ganho per capita mensal inferior a um salário mínimo.

A **Tabela 1** apresenta a distribuição das participantes de acordo com características sociodemográficas selecionadas.

Tabela 1: Distribuição das 301 participantes de acordo com características sociodemográficas selecionadas

Características	No.	%
Idade (em anos)		
15 – 18	90	29,9
19 – 21	119	39,5
22 – 24 ¹	92	30,6
Grupo étnico		
Branca	190	63,1
Negra	31	10,3
Mulata	77	25,6
Indígena	3	1,0
Anos de escolaridade		
≤7	37	12,3
8	67	22,3
9-10	64	21,3
≥11	133	44,2
Parceiro regular²		
Sim	245	81,4
Não	56	18,6
Renda³		
< 1	13	4,4
1 – 3	188	63,3
4 – 6	80	26,9
7 – 10	11	3,7
> 10	5	1,7
Renda per capita⁴		
< R\$250,00	118	58,1
R\$250,00 a R\$500,00	66	32,5
> R\$500,00	19	9,3

¹Seis mulheres com 24 anos foram convidadas para participar no estudo, mas completaram 25 anos ao serem incluídas (aplicação do questionário e coleta dos espécimens biológicos).

²Relações sexuais regulares, por pelo menos seis meses, com ou sem contrato legal ou religioso, residindo ou não na mesma casa.

³Em número de salários mínimos por mês (um salário mínimo = R\$250,00 = US\$119,80; US\$1,00 = R\$2,09 – fev/2007). Quatro participantes não responderam.

⁴Dados não disponíveis para 98 participantes que não souberam responder o valor da renda familiar, optando pela resposta do número de salários mínimos em categorias (total de 203 respostas).

Aproximadamente 44,0% das participantes relataram primeira relação sexual com idade inferior ou igual a 15 anos e 40% referiu ter tido um único parceiro sexual.

Apenas três mulheres não realizaram pré-natal, mais de 80% das participantes realizou seis ou mais consultas e iniciou o pré-natal durante o primeiro trimestre da gravidez (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição das 301 participantes de acordo com características sexuais e reprodutivas selecionadas

Características	No.	%
Idade na primeira relação sexual (em anos)		
>15	169	56,1
≤15	132	43,9
No. Parceiros sexuais		
1	120	39,9
2 – 3	116	38,5
≥4	65	21,6
Doença Sexualmente Transmissível prévia		
Sim	9	3,0
Não	292	97,0
No. De abortamentos		
0	282	93,7
1 – 2	19	6,3
No. De consultas de pré-natal realizadas¹		
1 – 5	46	15,4
≥6	252	84,6
Trimestre de início do pré-natal¹		
1º trimestre da gestação	248	83,2
2º ou 3º trimestre da gestação	50	16,8

¹ Três participantes não realizaram pré-natal.

Na **Tabela 3** encontra-se a distribuição das participantes de acordo com história de anticoncepção, hábito de fumar e realização de exame de Papanicolaou. Três quartos das participantes já haviam feito uso de métodos anticoncepcionais, cerca de 50% delas utilizaram métodos hormonais. Setenta mulheres referiram ser tabagistas atuais ou ex-fumantes (23.2%).

Tabela 3: Distribuição das 301 participantes de acordo com história de anticoncepção, hábito de fumar e realização de exame de Papanicolaou

Características	No.	%
Uso de contracepção		
Sim	227	75,4
Não	74	24,6
Uso de condom¹		
Sim	127	42,2
Não	100	57,8
Contracepção hormonal¹		
Sim	148	49,2
Não	79	50,8
Hábito de fumar		
Não	231	76,7
Tabagista atual	50	16,6
Ex-fumante	20	6,6
No. Papanicolaou prévio		
0	115	38,2
1	78	25,9
≥2	108	35,9

¹Somente para as mulheres que responderam afirmativamente fazer uso de método contraceptivo foi perguntado o tipo de método

4.2 Resultados da Citologia Oncológica Cervical

Em relação à citologia oncológica cervical, 11 mulheres (3,7%) apresentaram esfregaços insatisfatórios para avaliação. Das 290 mulheres com esfregaços satisfatórios, 12 (4,1%) resultados foram considerados alterados: 5 Células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (ASC-US), 6 Lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LIBG), e uma Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIAG). Estes casos foram seguidos e tratados quando necessário. O único caso de LIAG foi submetido à Colposcopia com biópsia cervical cujo anatomo-patológico evidenciou Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3 (NIC 3) com extensão glandular; foi realizada, a seguir, conização a frio e o exame histológico confirmou NIC 3.

Em 11 das 12 mulheres com resultados citológicos anormais detectou-se a presença de DNA do HPV pelo método de *PCR*, o único caso negativo foi um diagnóstico citológico de ASC-US. Somente tipos de HPV de alto risco estavam presentes no único caso de LIAG – HPV 58 e nos 6 casos de LIBG – HPV 16, 31, 33, 51, 52, 58, 68. Nos 4 casos de ASCUS, nos quais se detectou o DNA do HPV, observaram-se os tipos de alto risco HPV 33, 51, 73 e os tipos de baixo risco HPV 54 e 61.

4.3 Prevalência de infecção genital por HPV

A infecção por papilomavírus humano foi avaliada pela detecção de DNA do HPV em células esfoliadas obtidas do colo uterino. Detectou-se DNA-HPV em 58,5% (IC 95% 52,7-64,0) das mulheres.

A infecção por apenas um tipo viral ocorreu em 33,9% das participantes, enquanto a infecção múltipla (variando de 2-5 tipos virais) ocorreu em 24,6%. A infecção por 2, 3 e 4 ou 5 diferentes tipos virais ocorreu, respectivamente, em 14,3%, 6,0% e 4,3% das participantes.

Houve predomínio de infecção por pelo menos um tipo de alto risco de HPV (44,2%, IC 95% 38,5%-50,0%) em relação à infecção exclusivamente por tipos de baixo risco (14,3%, IC 95% 10,5%-18,8%).

Os tipos virais mais freqüentes foram: HPV 16 (12,0%), HPV 51 (10,0%), HPV 52 (7,0%), HPV 58 (6,0%), HPV 71 (6,0%). O HPV 18, tipo viral de alto risco presente em ambas as vacinas, e os tipos 6/11, tipos de baixo risco presentes na vacina quadrivalente, foram detectados respectivamente em 2,3% e 4,3% das participantes.

Observou-se que 52 (17,3%) participantes apresentaram pelo menos um dos tipos virais incluídos na vacina quadrivalente para o HPV (6, 11, 16, 18), entretanto, nenhuma delas apresentou infecção concomitante pelos quatro tipos virais. Quarenta mulheres (13,3%) foram positivas para os tipos virais de alto risco 16 ou 18 presentes nas duas vacinas profiláticas contra o HPV, porém, somente três mulheres (1,0%) apresentaram infecção simultânea pelos dois tipos virais de alto risco (**Tabela 4**).

Tabela 4: Prevalência de DNA do HPV entre as 301 jovens primíparas

DNA- HPV	N	%
Negativo	125	41,5
Positivo	176	58,5
Infecção única	102	33,9
Infecção múltipla	74	24,6
Tipos de alto risco oncogênico		
16	36	12,0
18	7	2,3
26	7	2,3
31	12	4,0
33	6	2,0
35	6	2,0
39	2	0,7
45	7	2,3
51	30	10,0
52	21	7,0
53	16	5,3
56	3	1,0
58	18	6,0
59	12	4,0
66	6	2,0
67	2	0,7
68	8	2,7
70	2	0,7
73	8	2,7
82	3	1,0
Um ou mais tipos de alto risco	133	44,2
Tipos de baixo risco oncogênico		
6/11	13	4,3
40	1	0,3
42	3	1,0
54	8	2,7
55	5	1,7
61	5	1,7
71	18	6,0
72	1	0,3
81	2	0,7
83	6	2,0
84	9	3,0
CP6108	3	1,0
Somente baixo risco	43	14,3
Tipos presentes na vacina anti-HPV		
6/11 ou 16 ou 18	52	17,3
16 ou 18	40	13,3
16+18	3	1,0

O HPV16, o tipo viral mais prevalente, apresentou o mesmo valor de prevalência nas diferentes faixas etárias (15-18, 19-21, 22-24 anos) estudadas, conforme se observa na **Tabela 5**. Com exceção do HPV 45, que apresentou predomínio, marginalmente significativo, na faixa etária mais jovem (15-18 anos), não houve associação entre a prevalência dos diferentes tipos virais e as três faixas etárias estudadas.

Tabela 5: Distribuição de tipos virais selecionados por grupos etários

Tipos HPV	Idade (em anos)				Valor de p
	15-18	19-21	22-24	Total	
HPV16	12	12	12	36	0,718
HPV51	11	9	10	30	0,507
HPV52	7	7	7	21	0,833
HPV58	4	8	6	18	0,763
HPV71*	8	5	5	18	0,355
HPV53	6	4	6	16	0,473
HPV6/11*	3	9	1	13	0,062
HPV59	4	4	4	12	0,904
HPV31	2	6	4	12	0,574
HPV18	3	3	1	7	0,593
HPV45	5	1	1	7	0,052

*Tipos classificados como de baixo risco oncogênico, todos os demais são de alto risco oncogênico.

4.4 Fatores associados à detecção de DNA do HPV

As Razões de Prevalência para a associação entre a detecção do DNA-HPV com características sociodemográficas selecionadas e o hábito de fumar são apresentadas na **Tabela 6**.

A prevalência da infecção por HPV diminuiu com a elevação da idade ($\chi^2 = 0,015$). As mulheres com 11 ou mais anos de escolaridade apresentaram uma menor positividade ao HPV (50,0%) comparado as participantes com menor escolaridade (65,5%). As fumantes ou ex-fumantes apresentaram-se significativamente associadas com a infecção em relação às mulheres que nunca fumaram (RP= 1,54, IC 95% 1,30-1,83).

Em relação aos aspectos relacionados com hábitos sexuais, de história reprodutiva e de contracepção, as razões de prevalência são apresentadas na **Tabela 7**. A prevalência da infecção por HPV se elevou com o aumento do número de parceiros sexuais durante a vida ($\chi^2 = 0,005$).

A razão de prevalência para as mulheres que apresentaram a primeira relação sexual com idade inferior ou igual a 15 anos foi de 1,14 (IC 95% 0,95-1,38) comparadas às mulheres que apresentaram a primeira relação sexual com idade superior a 15 anos.

Tabela 6: Razões de Prevalência para a infecção por HPV e seus respectivos Intervalos de 95% de Confiança (IC) conforme características sociodemográficas selecionadas e do hábito de fumar

	Total	HPV+	Razão de Prevalência	IC 95%	p
Idade (em anos)*					0,015
15 – 18	90	68,9%	1,35	[1,06 – 1,72]	
19 – 21	119	56,3%	1,10	[0,85 – 1,42]	
22 – 24 ¹	92	51,1%	1		
Grupo étnico					0,714
Branca	190	57,9%	1		
Negra	31	54,8%	0,95	[0,67 – 1,33]	
Mulata	77	62,3%	1,07	[0,87 – 1,33]	
Indígena	3	33,3%	0,58	[0,12 – 2,87]	
Anos de escolaridade					0,006
<11	168	65,5%	1		
≥11	133	49,6%	0,76	[0,62 – 0,93]	
Ter parceiro regular²					0,201
Sim	245	56,7%	1		
Não	56	66,1%	1,16	[0,94 – 1,45]	
Renda^{3*}					0,221
<1	13	69,2%	1		
1 – 3	188	59,6%	0,86	[0,59 – 1,26]	
4 – 6	80	58,8%	0,85	[0,57 – 1,27]	
7 – 10	11	45,5%	0,66	[0,31 – 1,38]	
>10	5	40,0%	0,58	[0,19 – 1,79]	
Hábito de fumar					0,001
Nunca	231	51,9%	1		
Sim ⁴	70	80,0%	1,54	[1,30 – 1,83]	

¹Seis mulheres com 24 anos foram convidadas para participar do estudo, mas completaram 25 anos ao serem incluídas (aplicação do questionário e coleta dos espécimens biológicos).

²Relações sexuais regulares, por pelo menos seis meses, com ou sem contrato legal ou religioso, residindo ou não na mesma casa.

³Em número de salários mínimos por mês (um salário mínimo = R\$250,00 = US\$119,80; US\$1,00 = R\$2,09 – fev/2007). Quatro participantes não responderam.

⁴Inclui fumantes e ex-fumantes.

* χ^2 de tendência.

Tabela 7: Razões de Prevalência para a infecção por HPV e seus respectivos Intervalos de 95% de Confiança (IC) conforme características sexuais, reprodutivas e de história de contracepção selecionadas

	Total	HPV+	Razão de Prevalência	IC 95%	p
Idade na primeira relação sexual					0,170
>15	169	55,0%	1		
≤15	132	62,9%	1,14	[0,95 – 1,38]	
No. de parceiros sexuais*					0,005
1	120	50,8%	1		
2 – 3	116	58,6%	1,15	[0,91 – 1,46]	
≥4	65	72,3%	1,42	[1,13 – 1,79]	
DST prévia¹					1,000
Não	292	58,6%	1		
Sim	9	55,6%	0,95	[0,52 – 1,71]	
Abortamentos prévios					0,668
0	282	58,2%	1		
1-2	19	63,2%	1,09	[0,76 – 1,55]	
Contracepção					0,638
Sim	227	57,7%	1		
Não	74	60,8%	1,05	[0,85 – 1,31]	
Uso de condom²					0,246
Sim	127	54,3%	1		
Não	100	62,0%	1,14	[0,91 – 1,42]	
Contracepção hormonal²					0,654
Sim	148	58,8%	1		
Não	79	55,7%	0,95	[0,75 – 1,20]	

¹DST:Doença Sexualmente Transmissível.

²Apenas para as mulheres que fizeram uso de anticoncepcional.

* χ^2 de tendência

As demais variáveis sociodemográficas, de hábitos sexuais, de história reprodutiva e de contracepção, a saber: grupo étnico, condição de ter ou não parceiro regular, renda familiar, história de doença sexualmente transmissível prévia, abortamentos prévios, uso de método contraceptivo atual ou anterior,

uso de condom e uso de método contraceptivo hormonal não apresentaram associação estatisticamente significativa com a infecção por HPV.

Para avaliar os fatores independentemente associados à infecção por HPV foi realizada a análise multivariada. O modelo foi ajustado por todas as variáveis que apresentaram $p < 0,20$ na análise univariada (idade, anos de escolaridade, tabagismo, idade na primeira relação sexual e número de parceiros sexuais durante a vida). Entretanto, quando se colocou no mesmo modelo multivariado a variável “idade” e a variável “escolaridade” não houve convergência do mesmo. Por esse motivo optou-se por retirar do modelo a variável “escolaridade”. A partir deste novo ajuste, procedeu-se a análise incluindo as outras quatro variáveis restantes e observou-se que associação da infecção por HPV com as variáveis idade na primeira relação sexual e número de parceiros sexuais mostrou-se estatisticamente não significativa, respectivamente com $p=0,117$ e $p=0,058$.

Portanto, verificou-se na análise multivariada que somente idade e tabagismo mostraram-se independentemente associadas com a infecção por HPV, respectivamente, $p=0,020$ e $p<0,001$. As mulheres tabagistas (atuais ou ex-fumantes) apresentaram risco 1,5 vez superior de apresentar infecção por HPV quando comparadas as não fumantes (IC 95% 1,27-1,78). As mulheres dos grupos etários de 15 a 18 anos e de 19 a 21 anos apresentaram maior prevalência de infecção por HPV comparadas àquelas com idade superior a 21

anos, respectivamente, $RP= 1,29$ (IC 95% 1,03-1,61) e $RP= 1,12$ (IC 95% 0,88 -1,42).

Cabe destacar que praticamente não houve variação da RP da associação tabagismo e a infecção por HPV ($RP=1,54$, IC 95% 1,30-1,83) quando ajustada por variáveis como anos de escolaridade ($RP=1,49$, IC 95% 1,25-1,76) ou pelo número de parceiros sexuais ($RP=1,46$, IC 95% 1,21-1,76).

4.5 Ciência e conhecimento do HPV, câncer cervical e vacinas

Apenas 37% das participantes referiu já ter ouvido falar no HPV, dentre elas menos de um quarto, o que corresponde a 7,3% do total das participantes, relacionou o HPV como possível causa de câncer cervical (**Tabela 8**).

Mais da metade das mulheres (52,7%) que respondeu já ter ciência do termo HPV, soube explicar que se trata de uma doença sexualmente transmissível, mas, somente duas participantes responderam que ele pode causar verrugas genitais.

Ao serem perguntadas especificamente sobre conhecimento da(s) causa(s) do câncer cervical somente uma fração muito pequena do total das participantes (7,6%) respondeu afirmativamente e apenas 19 (6,3%) mulheres citaram o HPV como uma das causas deste câncer.

Quanto à prevenção do câncer cervical, apenas pouco mais da metade do total das participantes referiu conhecer o “exame para prevenir o câncer cervical ou exame de Papanicolaou”. Entretanto, entre as mulheres que

referiram conhecê-lo, somente metade delas respondeu que nele é realizada coleta de algum tipo material (como células, secreção, fluido, etc), 26% provavelmente não saberia diferenciá-lo de um exame ginecológico sem a coleta do esfregaço cervical e o restante das mulheres não soube explicar como o exame é realizado, apenas repetiu o que foi dito na pergunta (“que é um exame preventivo para câncer cervical”) ou não respondeu.

Em relação ao conhecimento sobre vacinas, 82,0% do total das participantes referiu ter conhecimento do que é uma vacina. No entanto, este valor decresce para 74.0% e 57.0%, respectivamente, para as respostas que mencionaram o caráter preventivo das vacinas e para o percentual de mulheres que citou corretamente pelo menos uma vacina que já havia recebido (considerou-se correto tanto o nome da vacina como ou o nome da doença para a qual a vacina é utilizada).

Todas as participantes responderam que aceitariam receber a vacina contra o HPV, após o parto, se ela estivesse disponível.

Tabela 8: Respostas sobre a ciência/conhecimento sobre o HPV, câncer cervical) e vacinas entre as 301 participantes

	Total	%
Já ouviram falar no HPV	110	37,0
Referiram saber como o HPV pode ser adquirido e o que ele pode causar	62	20,6
Explicar como o HPV pode ser adquirido e o que pode causar ¹		
HPV é uma doença sexualmente transmissível	58	19,0
HPV pode causar câncer cervical	22	7,3
HPV pode causar verrugas genitais	2	0,7
Não sabe	2	0,7
Referiram conhecimento sobre as causas do câncer cervical	23	7,6
Explicar qual (quais) a(s) causas do câncer cervical ¹		
HPV	19	6,3
Doença hereditária	1	0,3
Doença sexualmente transmissível	1	0,3
Não sabe	2	0,7
Referiram conhecimento sobre o exame para prevenir o câncer cervical	157	52,2
Explicar o que é o exame "Papanicolaou"		
Coleta de material, secreção, células, etc	80	26,6
Como um exame ginecológico ²	41	13,6
Repetiu a pergunta	22	7,3
Outros	11	3,7
Não sabe	3	1,0
Referiram conhecimento sobre vacinas	246	81,7
Explicar o que são as vacinas		
Prevenção de doenças	223	74,1
Tratamento	13	4,3
Outros	7	2,3
Não sabe	3	1,0
Referiram conhecimento sobre quais vacinas receberam	183	60,8
Quando questionadas sobre quais vacinas já recebeu		
Respondeu pelo menos uma correta	171	56,8
Outros	7	2,3
Não sabe	5	1,7
Aceitariam ser vacinadas contra o HPV após o parto³	301	100,0

¹Participantes poderiam responder mais de uma alternativa.

²Parecem ter algum conhecimento sobre o assunto, mas é questionável que pudessem distinguir de um exame ginecológico sem coleta do esfregaço cervical.

³O entrevistador primeiro explicou o que são vacinas e sobre a vacina contra o HPV.

4.6 Comparação entre as participantes do estudo e as mulheres que não participaram

A comparação de algumas características sociodemográficas, sexuais, reprodutivas e do hábito de fumar do grupo de mulheres potencialmente elegíveis, mas que não participou do estudo (24 recusas e 163 que haviam demonstrado interesse em participar, mas, não retornaram para a inclusão no estudo) e do grupo de participantes do estudo é apresentada na **Tabela 9**.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre não participantes e participantes do estudo em relação a: idade, número de mulheres por faixa etária, estado civil, realização de pré-natal, número de consultas de pré-natal realizadas, número de parceiros sexuais e hábito de fumar.

Tabela 9: Características sociodemográficas, sexuais, reprodutivas e do hábito de fumar, selecionadas de participantes e não participantes do estudo

Características	Participantes (N=301)	Não Participantes (N=187)	p
Idade (em anos)			
Mediana	20,0	20,0	0,316
Faixas etárias – n. (%)			
15- 18	90 (29,9)	70 (34,7)	0,205
19- 21	119 (39,5)	69 (36,9)	
22- 25	92 (30,6)	48 (25,7)	
Estado civil – n. (%)¹			
Casada	60 (19,9)	31 (17,3)	0,480
Solteira	241 (80,1)	148 (82,7)	
Pré-natal – n. (%)			0,436
Sim	3 (1,0)	4 (2,1)	
Não	298 (99,0)	183 (97,9)	
N_o. consultas pré-natal– n. (%)²			
1 a 5	46 (15,4)	35 (19,9)	0,214
≥6	256 (84,6)	141 (80,1)	
N_o. parceiros sexuais– n. (%)³			
1	120 (39,9)	19 (59,4)	0,085
2 a 3	116 (38,5)	7 (21,9)	
≥4	65 (21,6)	6 (18,8)	
Hábito de fumar– n. (%)			
Nunca	231 (76,7)	153 (81,8)	0,183
Fumante atual ou ex-fumante	70 (23,3)	34 (18,2)	

¹Dados não disponíveis para 8 não participantes.

²Dados não disponíveis para 11 não participantes.

³Dados disponíveis apenas para 32 não participantes que retornaram após o término do estudo.

5. DISCUSSÃO

5.1 Prevalência do DNA do HPV

Uma taxa muito elevada de exposição ao HPV (58,5%) foi observada no presente estudo, mesmo considerando-se que habitualmente essa infecção é adquirida logo após o início da atividade sexual e que as jovens sexualmente ativas abaixo de 25 anos apresentam o maior risco de contraí-la (Giuliano et al., 2001; Matos et al., 2003; Sanjose et al., 2003; Herrero et al., 2005).

A prevalência aqui observada foi o dobro da relatada no Sul do Brasil (27%) em jovens da mesma idade, em estudo que associou PCR e captura híbrida II (CHII) para a detecção viral e considerou positivo o caso em que se verificou a presença de DNA-HPV em pelo menos um dos testes (Nonnenmacher B et al., 2002).

Dois estudos de coorte, também realizados no Brasil, revelaram prevalência inicial da infecção por HPV muito inferior ao resultado do presente trabalho, de respectivamente 14% (média etária 33 anos) e 25% (média etária 43 anos) (Franco et al., 1999; Rosa et al., 2008). Entretanto, as participantes das duas coortes apresentavam idade consideravelmente mais elevada que as participantes do presente estudo.

A presente análise obteve prevalência consistentemente superior à observada, em estudos de base populacional, em mulheres com idade inferior a

25 anos em diversos países: 7% na Espanha (Sanjose S et al., 2003), 17% no México (Lazcano-Ponce et al., 2001a), 37% na Costa Rica (Herrero R et al., 2005), 22% no Chile (Ferrecio C et al., 2004), 24% na Colômbia (Molano M et al., 2002); 25% na Argentina (Matos E et al., 2003) e 31% na Nigéria (JO Thomas et al., 2004), todos empregando PCR para a detecção viral.

Estudos de base populacional mais recentes, realizados com o uso do PCR para a detecção do HPV nos EUA (mulheres de 14-24 anos) e na Costa-Rica (mulheres de 18-25 anos), obtiveram prevalências relativamente elevadas de respectivamente 34% e 41%, inferiores, porém, às observadas na presente análise (Dunne et al., 2007; Hildesheim et al., 2007).

Sabe-se que a prevalência da infecção genital por HPV varia muito conforme a região geográfica estudada, estando estreitamente relacionada ao risco de câncer cervical. As possíveis razões para explicar essa variação seriam a sensibilidade do teste empregado para a detecção viral e os padrões sexuais socialmente aceitos em cada população (Clifford et al., 2005).

A prevalência do HPV também apresenta variação conforme o tipo de população estudada, sendo mais elevada em estudos que incluíram pacientes de centros especializados em doenças sexualmente transmissíveis, intermediária em clínicas de planejamento familiar e ambulatórios de universidades e menor em usuárias de serviços de atenção primária à saúde (Weller e Stanberry, 2007).

Recentemente, estudos realizados em usuárias de clínicas ginecológicas obtiveram prevalência de DNA-HPV mais elevada que a encontrada no

presente trabalho: 68% (13 a 26 anos) em Cincinnati–EUA (Khan et al., 2008) e 73% (12 a 24 anos) em Uganda–África (Banura C et al., 2008a), ambos utilizando PCR para a detecção viral. Sendo interessante notar que, diferentemente dos demais estudos acima citados, Banura e colaboradores incluíram 150 gestantes naquele estudo e observaram que elas apresentaram prevalência da infecção significativamente maior (83%) que as não gestantes (73%).

Portanto, uma explicação plausível para a elevada prevalência da infecção por HPV encontrada no presente trabalho seria a inclusão das participantes em período próximo ao parto ainda sob influência das alterações gestacionais.

A grande variação – de 5% a 59% – na prevalência da infecção genital por HPV no período gestacional observada em estudos anteriores (Chang-Claude et al., 1996; Tenti P et al., 1999; Eppel et al., 2000; Chan PK et al., 2002; Smith EM et al., 2004; Takakuwa et al., 2006; Banura et al., 2008b) pode ser explicada por alguns fatores como: avaliação de gestantes oriundas de populações com grandes diferenças na prevalência dessa infecção, pela menor sensibilidade dos testes empregados para a detecção do DNA-HPV nos estudos iniciais, pela utilização de diferentes tipos de amostras para a detecção do DNA viral – coletadas em diversas fases do período gestacional – e, ainda, pela inclusão de gestantes pertencentes a grupos etários distintos.

Quando se avalia a prevalência da infecção por HPV exclusivamente em gestantes com idade inferior a 25 anos, ela é significativamente maior que a

encontrada em gestantes com idade mais elevada (Smith et al., 2004; Takakuwa et al., 2006), indicando que a suscetibilidade das gestantes ao HPV parece ser influenciada pela idade da mesma forma que a das mulheres fora da gestação.

Porém, a prevalência da infecção por HPV nas participantes do presente estudo foi consideravelmente superior à observada em gestantes com idade ≤ 25 anos, em estudos prévios: Chang-Claude et al., 1996 (31%), Smith et al., 2004 (47%) e Takakuwa et al., 2006 (23%).

Especificamente no período pós-parto, são muito limitados dados sobre a prevalência da infecção genital por HPV, em mulheres sem anormalidades citológicas, que avaliem a frequência dos diferentes tipos virais.

Alguns autores relataram que a gravidez pode ser um fator de risco para essa infecção, que tende, porém, a reverter após o parto de forma semelhante à que ocorre com as lesões cervicais – as quais podem apresentar regressão espontânea como consequência da intensa reação inflamatória sofrida pelo colo uterino após o parto, que estimularia uma resposta imunológica local (Ahdoot et al., 1998; Banura et al., 2008b; Hunter et al., 2008).

Kemp e colaboradores (1992) realizaram um dos primeiros estudos de prevalência do HPV que incluíram mulheres no período após o parto, comparando-as com gestantes e com um grupo controle; não encontraram, porém, diferença significativa na prevalência do HPV nesses três grupos distintos.

Chang-Claude e colaboradores (1996) acompanharam gestantes até cerca de seis meses após o parto, observando que a prevalência da infecção por HPV não diferiu significativamente nos três trimestres da gravidez; no entanto, após o parto, houve diminuição linear da prevalência em amostras coletadas no decorrer desse período.

Recentemente, prevalência muito semelhante à encontrada no presente estudo foi relatada em uma coorte que incluiu 987 primigestas com idade inferior a 25 anos, em Kampala-Uganda (Banura et al., 2008b). Nesse estudo africano foram realizadas três medidas da prevalência da infecção por HPV, que permaneceu ao redor de 60% tanto nos diferentes trimestres da gestação como no período após o parto (Banura et al., 2008b). Porém, diferentemente do presente trabalho, esse último estudo foi constituído de 7% de gestantes HIV positivas.

5.2 Achados Citológicos

É interessante assinalar que apenas 4% das mulheres apresentaram anormalidades citológicas no presente estudo, apesar da elevada prevalência encontrada de tipos de alto risco do HPV (44%). O número de anormalidades citológicas no presente estudo, foi consideravelmente baixo quando comparado aos resultados de Nobbenhuis e colaboradores (2002) que encontraram entre 5 a 25 semanas após o parto 34% das mulheres com alterações citológicas e uma prevalência de HPV de alto risco de 31%. Porém, naquele estudo a média

etária das mulheres foi superior a do presente estudo (30 anos) e, o teste utilizado para a detecção de DNA do HPV identificava um menor número de tipos virais, podendo explicar as diferenças.

O número de anormalidades citológicas na presente análise também foi inferior aos 21% de resultados citológicos anormais relatados no início de uma coorte (mulheres de 13-20 anos) em São Francisco-EUA (Moscicki et al., 2001) e os 21% e 12%, respectivamente, descritos durante a gravidez e após o parto em uma coorte de primigestas/primíparas (14-24 anos) em Kampala-Uganda (Banura et al., 2008b), porém, 72 participantes desse último estudo eram HIV positivas o que poderia explicar a maior prevalência de alterações citológicas.

Embora as alterações citológicas sejam fortemente associadas com a infecção por HPV, fatores biológicos e algumas condições de risco são fundamentais para o desenvolvimento dessas lesões e ainda, o período de latência entre a infecção e o surgimento das lesões citológicas é muito variável, situando-se ao redor de três anos (Moscicki et al., 2001). Assim, uma possível explicação para a baixa taxa de alterações citológicas encontrada entre as jovens primíparas no presente estudo, apesar da elevada prevalência do DNA-HPV, seria o predomínio de uma maior proporção de infecções recentes ou transitórias em relação às infecções persistentes que, mais frequentemente, se associam ao desenvolvimento das lesões cervicais.

5.3 Infecção Múltipla

A infecção por múltiplos tipos do HPV é um achado freqüente em mulheres portadoras de imunodeficiência, como as portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Palefsky e Holly, 2003). A infecção por múltiplos tipos virais acometeu 25% das participantes do presente estudo, em conformidade com o que foi relatado para gestantes HIV negativas (25%) e consideravelmente inferior à prevalência de infecção por mais de um tipo viral em gestantes HIV positivas (46%) (Banura et al., 2008b).

No presente estudo, entre as mulheres com infecção por HPV, 42% apresentava infecção por mais de um tipo viral também em concordância com estudos anteriores, nos quais 31% a 45% das mulheres infectadas apresentaram infecção múltipla (Herrero et al., 2005; Thomas et al., 2004; Peyton et al., 2001; Ferreccio et al., 2004).

No presente trabalho, a média de diferentes tipos de HPV detectados por paciente foi de 1,7 tipos (variando de 1 a 5 tipos) em conformidade com a média de 1,8 tipos por paciente (variando de 1 a 12) detectados por Banura e colaboradores em gestantes HIV negativas (2008b).

5.4 Prevalência de tipos do HPV e implicações para a vacinação

Observou-se predomínio entre o número de mulheres infectadas por pelo menos um tipo de HPV de alto risco (44%) em relação às mulheres infectadas

exclusivamente por tipos de baixo risco (14%) corroborando resultados de estudos prévios (Laczano-Ponce et al., 2001a; Shin et al., 2004; Thomas et al., 2004; Banura et al., 2008a; Banura et al., 2008b).

A prevalência obtida para os tipos de alto risco do HPV nestas jovens primíparas foi bastante elevada em relação à prevalência anteriormente relatada em mulheres da mesma faixa etária, fora do período gravídico-puerperal, atendidas no mesmo hospital (27%), porém, utilizando outro teste – CHII para pesquisa de tipos de alto risco do HPV (Rama et al., 2008).

Entretanto, a prevalência de tipos do HPV de alto risco oncogênico, aqui encontrada, foi similar à prevalência detectada no México (50%) em gestantes, também com idade inferior a 25 anos (Hernandez – Giron et al., 2005).

Em conformidade com estudos realizados em diferentes partes do mundo o HPV 16 foi o tipo mais prevalente, sendo a proporção de mulheres por ele infectadas (12%), compatível com os resultados de trabalhos anteriormente realizados na América Latina (10% a 14%) (Herrero et al., 2005; Lazcano-Ponce et al., 2001a; Perez et al., 2008).

No Brasil, o HPV16 também foi o tipo mais prevalente (3% e 19%) no *baseline* de dois estudos de coorte (Franco et al., 1999; Rosa et al., 2008) e também o tipo mais frequentemente detectado em esfregaços cervicais de mulheres com carcinoma cervical invasivo e neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (Eluf-Neto et al., 1994; Lorenzato et al., 2000; Pereira et al., 2007).

Entretanto, em mulheres norte-americanas e em universitárias coreanas houve predomínio da infecção, respectivamente, pelos tipos HPV52, 59, 51 e

HPV51, 53 e 56 (Shin et al., 2004, Dunne et al., 2007). Possivelmente, essa variação na distribuição dos diferentes tipos virais pode ter ocorrido como consequência da forma de obtenção da amostra cervico-vaginal utilizada nos dois estudos acima descritos, que empregaram autocoleta, consequentemente, com maior representatividade dos tipos virais mais freqüentemente encontrados na vagina do que no colo uterino (Castle et al., 2006). Alternativamente, pode refletir diferenças na distribuição geográfica dos diferentes tipos virais.

Os outros tipos virais freqüentes no presente trabalho: HPV 51, HPV 52 e HPV 58 também foram comumente encontrados em outros países latinos (Lazcano - Ponce et al., 2001a; Herrero et al., 2005).

As prevalências do HPV18 (2%) e do HPV6 ou 11 (4%) encontradas na presente análise foram similares às prevalências previamente relatadas em jovens latino-americanas (16-24 anos), respectivamente, 3% e 4% (Perez et al., 2008). Porém, consideravelmente inferiores à prevalência de 12%, observada em jovens americanas tanto para o HPV18 como para os tipos HPV6+HPV11 (Khan et al., 2008).

As diferenças na prevalência dos diferentes tipos do HPV podem estar relacionadas a complexas relações geográficas e biológicas, como as variantes dos diferentes tipos virais e fatores imunológicos do próprio hospedeiro (por exemplo, polimorfismos dos genes HLA) (Clifford et al., 2005).

No presente trabalho a prevalência dos quatro tipos virais presentes na vacina quadrivalente (HPV 6, 11, 16, e 18) foi de 17% em conformidade com a prevalência de 14% relatada por Perez et al. (2008) para esses tipos virais,

também em mulheres <25 anos. Entretanto, as mulheres com maior número de parceiros sexuais e que, portanto, apresentariam maior risco de infecção por HPV, podem não ter sido adequadamente representadas no estudo de Perez et al. (2008) que não incluiu mulheres com mais de quatro parceiros sexuais, enquanto, 16% das participantes do presente trabalho referiu relacionamento sexual com mais de quatro parceiros.

Somente 13% das participantes do presente estudo apresentou infecção pelos tipos de alto risco presentes nas vacinas profiláticas (HPV16 ou 18), apenas 1% delas apresentou infecção concomitantemente por esses dois tipos de alto risco e, nenhuma mulher apresentou simultaneamente os quatro tipos virais incluídos na vacina quadrivalente em consonância com achados anteriores (Perez et al., 2008; Dunne et al., 2007).

É importante enfatizar que os programas de imunização profilática contra o HPV devem atingir prioritariamente mulheres antes do início da atividade sexual, portanto, ainda não expostas a esse vírus, para que se obtenha maior efetividade no combate a essa infecção (Markowitz et al., 2008). Nos países onde já existem programas públicos de imunização contra o HPV, a vacinação de escolares tem sido uma estratégia adotada para aumentar a cobertura vacinal em adolescentes (Opel et al., 2008).

Entretanto, gestantes adolescentes de status socioeconômico baixo, podem representar uma população com grande risco de abandono escolar, portanto, é importante explorar alternativas para a administração da vacina contra o HPV nesse grupo.

Os resultados deste estudo indicam que adolescentes e jovens usuárias de uma maternidade pública, na cidade de São Paulo, apresentaram elevada prevalência de infecção cervical por HPV, após o primeiro parto, sinalizando que essas mulheres representam um grupo de alto risco para o desenvolvimento de câncer cervical.

Entretanto, apesar da elevada prevalência de tipos de HPV de alto risco oncogênico detectada nestas jovens primíparas, apenas 13% delas apresentou infecção por tipos de alto risco (HPV16 ou 18) incluídos nas vacinas profiláticas, indicando que a grande maioria dessas mulheres ainda se beneficiaria da imunização contra o HPV (*catch-up vaccination*) nesse período, utilizando procedimentos já implementados nos serviços de saúde.

No entanto, é muito importante considerar que a maioria das participantes deste estudo já era sexualmente ativa há anos, portanto, uma proporção delas pode ter sido previamente infectada pelo HPV e eliminado espontaneamente a infecção. Portanto, existe a possibilidade de que enquanto somente 17% das jovens primíparas apresentaram DNA de HPV detectável para pelo menos um dos quatro tipos virais presentes nas vacinas profiláticas, uma proporção das mulheres restantes poderia ter sido previamente exposta, eliminado a infecção, adquirido imunidade natural e não mais apresentaria o DNA viral detectável no colo uterino. Conseqüentemente, o número real de mulheres expostas ao HPV pode ser subestimado em estudos transversais, como é o caso do presente estudo.

Porém, esta limitação também pode ter ocorrido em alguma proporção, no recrutamento dos ensaios clínicos para a determinação da eficácia das vacinas profiláticas para o HPV, quando no início desses estudos as mulheres potencialmente elegíveis foram submetidas, em um único momento, a coleta cervical para a detecção de DNA do HPV. Embora os referidos estudos tenham também acrescentado a Sorologia, para a detecção de anticorpos contra o capsídeo de tipos de HPV presentes nas vacinas profiláticas. Sabe-se que a sorologia também apresenta limitações para determinar imunidade pré-existente ao HPV, pois somente 50 a 70% das infecções por HPV resultam na presença de anticorpos detectáveis (Giuliano et al., 2007), portanto, a exposição prévia aos tipos de HPV incluídos nas vacinas poderia também ter sido subestimada nos referidos ensaios clínicos.

No entanto, apesar desta possível limitação, ou seja, a determinação do real número de mulheres previamente expostas ao HPV poder ter sido subestimado nos ensaios clínicos de ambas as vacinas, observou-se alta eficácia das mesmas após a imunização com as três doses, com praticamente 100% das mulheres apresentando produção de elevados níveis de anticorpos detectáveis para cada genótipo de HPV administrado.

Demonstrou-se ainda que as mulheres com anticorpos previamente detectáveis contra tipos virais presentes na vacina quadrivalente também apresentaram benefícios com a vacinação, exibindo uma resposta humoral mais robusta contra esses tipos virais, em relação àquelas mulheres que eram

soro negativas ao receberem a imunização (Villa et al., 2006; Giuliano et al., 2007)

Paralelamente, é interessante citar que Giuliano e colaboradores (2007) observaram que mulheres lactantes que receberam a vacina quadrivalente, e que estavam em período de aleitamento em qualquer momento durante os 7 meses em se estendeu a análise, apresentaram títulos de anticorpos anti-HPV-16 mais elevados do que as mulheres que não estavam amamentando. Porém são necessários mais estudos para determinar o significado deste achado (Giuliano et al., 2007).

No período após o parto muitas ações de saúde são rotineiramente oferecidas às mães, conseqüentemente, a inclusão da imunização contra o HPV para as adolescentes e mulheres jovens que não tenham sido previamente vacinadas complementaria essas intervenções utilizando ainda infra-estrutura já disponível nos serviços de saúde como: o período de internação após o parto nas maternidades, as consultas de rotina pós parto e os serviços de planejamento familiar.

Concluindo, os resultados deste estudo indicam que jovens primíparas usuárias de uma maternidade pública da cidade de São Paulo poderiam se beneficiar da imunização contra o HPV após o parto e constituem um grupo que deve ser alvo de programas de prevenção primária e secundária para o câncer cervical.

5.5 Fatores de risco para a infecção por HPV

Verificou-se na análise multivariada que somente idade e hábito de fumar (tabagismo anterior e atual) mostraram-se independentemente associados com a infecção por HPV. Mulheres tabagistas apresentaram 1,5 vez mais risco de apresentar infecção por HPV quando comparadas às mulheres que nunca fumaram (IC 95% 1,27-1,78).

Da mesma forma que os resultados encontrados no presente estudo, o tabagismo já havia sido associado a um aumento na prevalência da infecção por HPV em estudos prévios (Shin et al., 2004 e Vaccarella et al., 2008). O possível mecanismo para explicar essa associação seria dano direto ao material genético das células cervicais e imunossupressão local causados por substâncias carcinogênicas contidas no tabaco. (Poppe et al., 1996; Muñoz et al., 2006) Essas alterações favoreceriam a aquisição ou determinariam um aumento no risco de persistência do HPV (Szarewski et al., 2001).

Confirmando tais hipóteses, adolescentes e jovens fumantes apresentaram maior risco para desenvolver lesões de baixo grau que as não fumantes (Moscicki et al., 2001). O risco relativo para desenvolver neoplasia intra-epitelial cervical grau 3 ou câncer cervical foi de 3,3 e de 4,3, respectivamente, para ex-fumantes e fumantes comparado à não fumantes. (Castle et al., 2002).

Porém, a associação entre infecção por HPV e tabagismo foi observada em alguns estudos, mas não corroborada por outros (Herrero et al., 2005; Banura et al., 2008a; Giuliano et al., 2001).

Com a finalidade de diminuir possível vício de informação, as participantes que referiram hábito passado ou atual de fumar foram consideradas na análise como pertencentes a uma única categoria. Isto porque durante o pré-natal as fumantes são orientadas sobre os efeitos do cigarro e sofrem pressão, tanto dos profissionais de saúde como da sociedade, para parar de fumar, o que poderia inclinar algumas mulheres a descrever-se como ex-fumantes.

Outra consideração é que a Razão de Prevalência da associação entre tabagismo e a infecção por HPV pouco variou quando ajustada pelas variáveis anos de escolaridade ou por número de parceiros sexuais indicando que não houve confundimento.

Neste trabalho observou-se uma maior prevalência da infecção por HPV nas mulheres mais jovens comparadas àquelas com idade superior a 21 anos, porém esta associação foi estatisticamente significativa apenas no grupo de 15 a 18 anos (RP= 1,29, IC 95% 1,03-1,61). Realmente, a idade é considerada um consistente determinante da infecção por HPV, com muitos estudos epidemiológicos confirmando maior risco dessa infecção nas mulheres mais jovens (Giuliano et al., 2001; Matos et al., 2003; Smith et al., 2004; Takakuwa et al., 2006).

Uma possível hipótese para a maior prevalência da infecção por HPV nas jovens seria um processo de maturação cervical ainda não totalmente completo, que as tornaria mais expostas a novas infecções ou mesmo à persistência viral (Molano et al., 2002).

5.6 Conhecimento sobre o HPV, câncer cervical e vacinas

Embora o presente estudo tenha se iniciado poucos dias após a divulgação, pela mídia, da aprovação da primeira vacina profilática contra o HPV, em 08 de Junho 2006 (US-FDA, 2006), apenas 37% das participantes relataram “ter ouvido falar do HPV”.

Esse resultado é muito semelhante aos achados de estudos anteriores que também evidenciaram que apenas um número limitado de mulheres (30% a 40%) referiu ter ouvido falar nesse vírus. Embora esses estudos tenham sido conduzidos em diferentes partes do mundo, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, as taxas de ciência do HPV foram semelhantes: na Colômbia- 28% (Hanisch et al., 2008), no Reino Unido- ao redor de 30% (Pitts et al., 2002; Waller et al., 2003), nos países nórdicos- 33% (Nohr et al., 2008) e nos Estados Unidos- 40% (Tiro et al., 2007). Também não se observou variação nas taxas de conhecimento sobre o HPV conforme o tipo de população estudada, ou seja, os resultados foram semelhantes tanto nos estudos que entrevistaram usuárias de clínicas de atendimento geral ou de ginecologia

(Hanisch et al., 2008; Waller et al., 2003) como naqueles que realizaram grandes inquéritos populacionais com seleção aleatória da amostra da população feminina incluída no estudo (Nohr et al., 2008; Tiro et al., 2007).

Seria esperado que, como o presente trabalho, estudos mais recentes realizados após a aprovação da vacina profilática contra o HPV apresentassem melhores resultados quanto ao conhecimento sobre esse vírus. Entretanto, uma pesquisa com jovens estudantes na Itália (Di Giuseppe et al., 2008) e um inquérito domiciliar na Inglaterra (Marlow et al., 2007) mostraram que apenas, respectivamente, 30% e 24% das entrevistadas referiram ter ouvido falar do HPV. Marlow e colaboradores (2007), de forma diferente dos demais estudos acima citados, utilizou o termo HPV somente no final da entrevista após ter realizado perguntas sobre conhecimento do câncer cervical, segundo os autores, para que não houvesse nenhuma influência nas respostas subsequentes.

No presente trabalho **“já ter ouvido falar do HPV”** foi a questão inicial, como na maior parte dos outros estudos sobre o conhecimento dessa infecção, no entanto, a pergunta aberta **“como o HPV pode ser adquirido e o que ele pode causar”** só foi aplicada às participantes que responderam afirmativamente ter ouvido falar previamente desse vírus. Além disso, este estudo não utilizou testes com várias alternativas de escolha para a resposta, como fez a maioria dos estudos, o uso de questões abertas, fez com que as

participantes necessitassem explicar o que sabiam, provavelmente diminuindo a chance de obter a resposta correta ao acaso.

Ter ouvido falar do HPV não significa, entretanto, que a mulher detenha algum conhecimento sobre a infecção apenas 19% e 7% das participantes deste estudo, que referiu ter ouvido sobre o vírus sabia, respectivamente, tratar-se de uma doença sexualmente transmissível e de sua relação com o câncer cervical.

No nordeste brasileiro, em 2002, um estudo realizado com mulheres de 16-23 anos, atendidas em uma clínica ginecológica encontrou resultados muito semelhantes ao presente estudo (10%) quanto ao *link* entre HPV e câncer cervical (Moreira et al., 2006). Entretanto, uma fração bem maior daquelas mulheres (67%) respondeu que o HPV é contraído através de relações sexuais. Possivelmente, essa diferença possa ser explicada pelo fato das mulheres, no estudo de Moreira e colaboradores, apresentarem maior escolaridade (61% com ensino médio completo ou superior) em relação às participantes do presente trabalho (44%) e, alternativamente, porque tinham cinco opções de escolha para a resposta.

De um modo geral, o conhecimento sobre a transmissão sexual do HPV e a possibilidade dessa infecção causar alterações no exame de Papanicolaou é maior que a sua relação com o câncer cervical (Waller et al., 2003; Marlow et al., 2007; Tiro et al., 2007). As mulheres com maior nível educacional e

socioeconômico são mais propensas a citar o HPV como causa de câncer cervical (Marlow et al., 2007; Hanisch et al., 2008).

No presente estudo, metade das participantes referiu saber o que é o exame preventivo do câncer do colo uterino ou exame de Papanicolaou, entretanto, ao serem solicitadas a explicar, uma fração bem menor citou em sua resposta a coleta de algum tipo de material. No enunciado da pergunta sobre o conhecimento desse exame já se explicava qual a finalidade do mesmo, a intenção foi avaliar se as mulheres são informadas e sabem explicar no que difere o exame preventivo da realização simplesmente do exame ginecológico sem a coleta do esfregaço cervical. Possivelmente, somente 27% das participantes deste estudo saberiam fazer essa distinção.

Outros estudos sobre conhecimento do exame de Papanicolaou avaliaram se as mulheres sabiam a sua finalidade, limitando a comparação com os resultados do presente estudo. Esses estudos encontraram um número variado de mulheres que sabiam tratar-se de um exame para a prevenção do câncer do colo uterino: menos de 10% (Moreira et al., 2006), 60% (Di Giuseppe et al., 2008) e 89% (Hanisch et al., 2008).

Hanisch e colaboradores (2008) também questionaram às mulheres, na Colômbia, sobre a forma de realização do exame de Papanicolaou. Verificando que 85% delas referiu que o exame utilizava uma amostra de células do colo uterino, valor consideravelmente superior ao observado no presente trabalho. No estudo colombiano, o conhecimento sobre o exame de Papanicolaou foi

independentemente associado com escolaridade elevada e possuir seguro saúde (Hanisch et al., 2008). Como o número de participantes com escolaridade superior a oito anos foi semelhante nos dois estudos (65% no presente estudo e 61% naquele estudo) outros fatores poderiam justificar o maior conhecimento sobre o exame de Papanicolaou observado no estudo de Hanisch e colaboradores (2008), a saber: - 54% das mulheres colombianas possuíam seguro saúde, refletindo melhor nível socioeconômico, - o conhecimento quanto a execução do exame poderia ser limitado pela proporção de mulheres que a ele nunca se submeteu; como a média etária das participantes foi mais elevada naquele estudo, naturalmente, apresentou uma menor proporção de mulheres que referiu nunca ter realizado o exame preventivo (8%) em comparação às participantes do presente estudo (38%) e por último, - o sistema de respostas do questionário, por eles utilizado, através de testes de múltipla escolha.

Um outro ponto a ser comentado, foi o considerável número de participantes (38%) do presente estudo que referiu nunca ter se submetido ao exame citológico. Embora o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero recomende que o exame deva ser dirigido, nos serviços de saúde, às mulheres de 25 a 59 anos e que após dois exames anuais consecutivos negativos, o exame poderá ser feito a cada três anos (Brasil-MS, 2005), a literatura também indica que muitas mulheres freqüentam os serviços de saúde

apenas para o pré-natal e que essa oportunidade não deve ser perdida, devendo realizar-se a citologia sem a coleta endocervical (Brasil-MS, 2006b).

Neste trabalho, o conhecimento sobre as vacinas foi elevado com 74% do total das participantes mencionando o papel preventivo das vacinas e, mais da metade das mulheres sabendo relatar o nome, da vacina ou da doença a ser prevenida, de pelo menos uma das vacinas que tenha recebido.

Quanto à aceitabilidade da vacina todas as participantes do presente estudo aceitariam vacinar-se contra o HPV após o parto, se a vacina estivesse disponível. Porém, é importante assinalar que a pergunta do conhecimento sobre vacinas foi anterior a questão sobre a aceitação da vacina contra o HPV e para as participantes que não souberam responder a primeira pergunta, uma breve explicação sobre a prevenção de doenças através das vacinas e sobre a vacina profilática contra o HPV, foi dada pelas entrevistadoras.

De fato, o principal fator associado com a aceitação da vacina profilática contra o HPV, em um estudo realizado anteriormente a sua aprovação, foi o conhecimento das participantes sobre a finalidade das vacinas (Lazcano-Ponce et al., 2001b).

Similarmente ao que se observou neste trabalho, as taxas de aceitação da vacina profilática contra o HPV foram elevadas na Índia, em mães de diferentes níveis sócio-culturais que responderam que vacinariam suas filhas (99%) e que elas mesmas aceitariam vacinar-se (96%) (Baykal et al., 2008) e no México, onde 80% das mães permitiriam a vacinação das filhas (Lazcano-

Ponce et al, 2001b). Outros estudos sobre a aceitação da vacina profilática contra o HPV, também realizados com pais de adolescentes, resultaram em maiores taxas de rejeição mesmo em culturas onde relações sexuais antes do casamento são socialmente aceitas (Zimet et al., 2006). Estudos similares apresentaram altas taxas de recusa no início das entrevistas (55%), com queda da rejeição após receberem informação sobre o assunto (35%) (Davis et al., 2004).

Após a aprovação da vacina quadrivalente nos Estados Unidos, um levantamento realizado em jovens de 13-26 anos, que já haviam iniciado vida sexual, mostrou que: 5% das participantes haviam recebido pelo menos uma dose da vacina contra o HPV, 66% pretendia receber a vacina, 54% supunha poder completar as três doses da vacina e, 42% acreditava que poderia pagar por ela. Os fatores independentemente associados com a intenção de receber a vacina, nesse último estudo, incluem: acreditar que pessoas importantes para as jovens iriam aprovar a vacinação, maior percepção da severidade do câncer cervical e das verrugas genitais e história de gestações anteriores (Kahn et al., 2008).

Uma das principais causas de rejeição dos pais à vacina profilática contra o HPV é a crença que a vacina estimularia o início da vida sexual porque as adolescentes vacinadas poderiam sentir-se mais protegidas ou até mesmo apresentariam um comportamento sexual de risco para DSTs (Davis et al., 2004) . Em uma amostra randomizada de pediatras pertencentes à Academia Americana de Pediatria, 60% achava que os pais das adolescentes iriam

levantar as questões acima e 11% dos próprios pediatras acreditavam que a vacina poderia encorajar esse tipo de comportamento sexual (Daley et al., 2006).

O sucesso da cobertura de uma vacina depende do conhecimento do público e da aceitação da mesma em cada país ou cultura. A aceitação pública de uma vacina profilática está relacionada ao grau de conhecimento sobre a doença que a vacina irá proteger e esse conhecimento normalmente deve ser transmitido por profissionais da saúde (Baykal et al., 2008). Porém, comparada a outras vacinas, a vacina contra o HPV requer tempo substancial dos médicos para responder muitas questões levantadas pelos pais e adolescentes (Moscicki et al., 2008).

Medidas efetivas na prevenção de qualquer doença só são possíveis se a população alvo possuir conhecimento suficiente das causas e conseqüências da doença bem como, dos avanços na sua prevenção (Baykal et al., 2008).

No caso da infecção por HPV as novas tecnologias, de identificação do DNA viral e a prevenção primária através das vacinas profiláticas, estão se difundindo entre algumas populações (Tiro et al., 2007), portanto, identificar os grupos que não possuem conhecimento sobre o tema e fornecer a eles a informação necessária é fundamental.

Além disso, cada país deverá conduzir suas próprias análises de custo-efetividade para avaliar a introdução da vacina contra o HPV em programas públicos de imunização e considerar qual a probabilidade de se atingir elevada cobertura com a vacinação de adolescentes e em programas de *screening*

para as mulheres acima de 30 anos. A decisão de implantar e também da forma para fazer a implantação da vacina contra o HPV envolve considerações muito complexas, pois as mulheres que se beneficiariam da imunização, associada a programas de *screening*, irão conviver durante muitos anos com coortes de mulheres que somente poderão se beneficiar com a adesão ao rastreamento para o câncer cervical (Goldie et al., 2007).

Como os resultados da imunização sobre a morbidade e mortalidade do câncer do colo uterino somente ocorrerão após um longo período de latência, foram desenvolvidos diversos estudos de modelização da epidemiologia da doença e análises de custo-efetividade. De maneira geral os resultados dessas análises para a imunização contra o HPV se mostram otimistas, porém, na maioria delas para se chegar a valores que podem ser considerados custo-efetivos, o preço da vacina teria que ser menor do que é atualmente. Além disso, o custo da imunização é elevado, mesmo se com valores unitários mais baixos que os atuais, e os potenciais benefícios serão alcançados muitos anos após o investimento, quando a situação econômica, e também a científica e tecnológica, será outra (Novaes, 2008).

Um estudo de modelização do custo-efetividade para o Brasil da vacina contra os tipos virais de alto risco, HPV 16 e 18, concluiu que ela seria custo-efetiva em uma população na qual a imunização ocorresse antes de 12 anos de idade, combinada a um total de 3 rastreamentos para o câncer cervical entre os 35 a 45 anos de idade, com uma cobertura vacinal de pelo menos 70% e com um custo estimado da vacinação por mulher inferior a I\$ 25 (dólares

internacionais). Este custo incluiria as três doses, armazenamento, transporte e administração da vacina, além de manutenção da cadeia de frios, treinamento de profissionais e mobilização social (Goldie et al., 2007).

A implementação de desenvolvimento tecnológico e de inovação em saúde deve ser acompanhada de uma expansão e melhoria do acesso e da qualidade da atenção nos sistemas de saúde, para que os impactos desejados sobre a saúde e a qualidade de vida da população possam ser alcançados (Novaes e Carvalheiro, 2007).

Entretanto, para os países em desenvolvimento o custo elevado das novas tecnologias ainda persiste como a principal barreira à sua implantação. Porém, o conhecimento da população a respeito de novas práticas preventivas beneficiará a adesão a essas novas medidas quando oportunamente forem implantadas, bem como, aos programas já existentes para a prevenção do câncer cervical.

Importante ainda é destacar o papel da prevenção primária do câncer do colo uterino, por meio de medidas educativas enfatizando mudanças no comportamento sexual de risco e dessa forma reduzindo a probabilidade de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo a infecção por HPV (Franco et al., 2001).

Os resultados deste estudo sinalizam que o conhecimento de jovens primíparas, usuárias de uma maternidade pública da cidade de São Paulo, sobre as causas da infecção por HPV, sua associação com o câncer cervical e

sobre o exame de prevenção do câncer cervical foi baixo, melhor performance foi obtida quanto ao conhecimento sobre a utilidade das vacinas.

Esses resultados indicam que este grupo de jovens mulheres expostas ao HPV muito cedo na vida – 44% referiu a primeira relação sexual com idade ≤ 15 anos, 58% das participantes nunca usou preservativos, e 18% apresentou seu primeiro parto em um período de até dois anos após a primeira relação sexual – conseqüentemente, com maior risco para o desenvolvimento do câncer cervical se beneficiaria de medidas educativas de prevenção da infecção por HPV, do câncer cervical e assuntos relacionados para que conscientemente busquem aderir aos programas de prevenção primária e secundária contra o câncer cervical.

5.7 Generalização dos resultados

As participantes desse estudo constituem uma população de adolescentes e jovens usuárias de uma maternidade pública na zona leste da cidade de São Paulo, que, contrastando com o nível socioeconômico baixo, apresentava relativamente elevada escolaridade.

No Brasil, a faixa etária de 15 a 24 anos corresponde a 18% (17.092.828 mulheres) da população feminina (Brasil-MS, 2006c) e foi responsável por 50% (1.484.763) do total de partos (2.944.928) no ano de 2006 (Brasil-MS, 2006d) – considerando-se não só os de primíparas.

Dados produzidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) através de pesquisa nacional domiciliar indicaram que quase um terço (27%) das mulheres de 15 a 24 anos já havia tido filhos, e esta proporção decresceu para 17% para as mulheres com apenas um filho. Quanto ao estado civil, 68% das brasileiras nessa faixa etária eram solteiras, proporção que se elevou para 72% na região Sudeste, aproximando-se dos 80% referidos pelas mulheres no presente estudo. Ainda, quanto à renda familiar, as participantes deste estudo apresentaram renda consideravelmente inferior, com 68% delas referindo renda familiar de no máximo três salários mínimos por mês enquanto esta proporção no restante do país foi de 37% e 50% para as famílias chefiadas, respectivamente, por homens e por mulheres (IBGE, 1996).

Entretanto, do ponto de vista educacional, a proporção de participantes do presente estudo com 8 ou mais anos de escolaridade (88%) foi significativamente maior que a apresentada pelas mulheres brasileiras na mesma faixa etária (51%) que deram à luz no mesmo ano (Brasil-MS, 2006d).

Houve uma elevada cobertura de pré-natal tanto nas primíparas deste estudo (99%) como nas brasileiras de mesma idade (98%), em 2006 (Brasil-MS, 2006d).

Porém, no Brasil, contrastando com a elevada cobertura de pré-natal, a cobertura vacinal em adolescentes é menor que em outros grupos etários, podendo tomar-se como exemplo a cobertura da vacina contra a Hepatite B (Brasil-MS, 2007).

A imunização contra a hepatite B está disponível na rede pública para crianças menores de 2 anos de idade desde 1998, sua administração foi ampliada para até 19 anos, em 2001. Entretanto, em muitos municípios se evidencia uma baixa cobertura vacinal em adolescentes, conforme mostra uma avaliação do Programa Nacional de Imunizações realizada em 2007, com as seguintes coberturas para essa vacina: superior a 95% até o primeiro ano, superior a 82% dos 2 aos 4 anos, 86% dos 5 aos 10 anos, 48% dos 11 aos 14 anos, e 40% dos 15 aos 19 anos (Brasil-MS, 2007). No estado de São Paulo, a cobertura por faixa etária foi a seguinte, em 2003: 100%, 49%, 37% e 28%, respectivamente, nas populações de 1-4 anos, 5-10 anos, 11-14 anos e 15-19 anos (São Paulo-CVE, 2003).

Os dados acima reforçam a ampliação e implementação de ações preventivas e educativas de saúde no período gravídico-puerperal pela grande frequência aos serviços e adesão às medidas preventivas de saúde apresentada pelas mulheres nessa fase.

5.8 Limitações

A principal limitação deste estudo é que 32% das mulheres elegíveis, previamente interessadas em participar, não retornaram à consulta pós-natal para a inclusão no estudo; assim, os resultados poderiam estar sujeitos a um viés de seleção.

A principal razão para o grande absenteísmo foi a implementação do retorno puerperal nas unidades básicas de saúde próximas ao domicílio das mulheres, praticamente ao mesmo tempo em que se iniciou o recrutamento deste trabalho e que, pode ter sido preferido por elas por razões práticas.

Outros acontecimentos que ocorreram durante o período do trabalho de campo e que também podem explicar o grande número de faltas foram: dois dias de greve no transporte público, atentados criminosos a ônibus que impediam o acesso ao hospital e três tempestades com alagamento que dificultaram a chegada ao hospital.

Além das justificativas acima citadas, pode-se também considerar que este estudo incluiu apenas mulheres jovens e saudáveis e que os indivíduos saudáveis são menos motivados a participar de estudos diferentemente do que ocorre com indivíduos doentes ou hospitalizados (Hennekens & Buring, 1987).

Entretanto, a comparação de características disponíveis no prontuário do grupo de mulheres que não participou do estudo (idade, número de mulheres por faixa etária, estado civil, realização de pré-natal, número de consultas de pré-natal realizadas, número de parceiros sexuais e hábito de fumar) e das participantes mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre elas em relação às características avaliadas; portanto, os resultados do presente estudo provavelmente não sofreriam mudanças.

6. CONCLUSÕES

Adolescentes e jovens primíparas, usuárias de uma maternidade pública, na cidade de São Paulo, apresentaram elevada prevalência de infecção genital por HPV – principalmente por tipos de alto risco oncogênico –, indicando que elas constituem um grupo de risco para o desenvolvimento de câncer cervical.

Apesar da elevada prevalência de tipos de alto risco detectada – apenas 13% da população investigada apresentou infecção pelos tipos HPV 16 ou 18, e somente 1,0% apresentou concomitantemente infecção por esses dois tipos virais, indicando que a grande maioria dessas primíparas ainda se beneficiaria da imunização contra o HPV nesse período.

Idade e hábito de fumar (tabagismo anterior e atual) mostraram-se independentemente associados com a infecção por HPV – as mulheres tabagistas apresentaram maior risco em relação às mulheres que nunca fumaram, e a prevalência da infecção por HPV foi mais elevada nas mulheres com idade entre 15 e 18 anos e 19 e 21 anos em relação às jovens com idade superior a 21 anos.

O conhecimento sobre as causas da infecção por HPV, sua associação com o câncer cervical e sobre a prevenção desse câncer foi baixo: melhor performance foi obtida quanto ao conhecimento sobre a utilidade das vacinas.

Todas as participantes aceitariam vacinar-se contra o HPV após o parto, se a vacina estivesse disponível.

Essas adolescentes e jovens primíparas constituem um grupo que deve ser alvo de programas de prevenção primária e secundária para o câncer cervical, bem como de ações educativas para maior adesão aos programas.

REFERÊNCIAS

Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, Tewari DS, Kurasaki T, DiSaia PJ, et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178: 1116-20.

Ambruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leão E, Zugaib M. Prevalence of high risk human papillomavirus in the lower genital tract of Brazilian gravidas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 69:223-7.

Arena S, Marconi M, Ubertosi M, Frega A, Arena G, Villani C. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol*. 2002; 54: 225-37.

Banura C, Franceschi S, Doorn LJ, Arslan A, Wabwire-Mangen F, Mbidde EK, et al. Infection with Human Papillomavirus and HIV among Young Women in Kampala, Uganda. *J Infect Dis*. 2008a; 197: 555-62.

Banura C, Franceschi S, van Doorn LJ, Arslan A, Kleter B, Wabwire-Mangen F, et al. Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. *Int J Cancer*. 2008b; 123: 2180-7.

Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005; 32: 16-24.

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

Baykal C, Al A, Uğur MG, Cetinkaya N, Attar R, Arioglu P. Knowledge and interest of Turkish women about cervical cancer and HPV vaccine. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008; 29:76-9.

Bekkers RL, Meijer CJ, Massuger LF, Snijders PJ, Melchers WJ. Effects of HPV detection in population-based screening programmes for cervical cancer; a Dutch moment. *Gynecol Oncol*. 2006; 100:451-4.

Bernard HU, Chan SY, Manos MM, Ong CK, Villa LL, Delius H, et al. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. *J Infect Dis*. 1994; 170: 1077-85.

Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med.* 1997;102: 9-15.

Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer.* 2002; 102: 519-25.

Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244-65.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo de Útero e Mama. *Ministério da Saúde* 2005. Disponível em: <http://www.inca.gov.br> Acesso em 22 Maio 08.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução nº 2.777, de 24 de agosto de 2006. Vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humanos. *Ministério da Saúde* 2006a. Disponível em: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpseesp/bibliote/informe_eletronico/2006/iels.dezembro.06/iels236/U_PT-MS-GM-3124_071206.pdf Acesso em 01 Dez 2008.

Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde da Mulher. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-Natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual técnico. *Ministério da Saúde* 2006b.

Brasil. Rede Interagencial de Informações para a Saúde - RIPSa - 2006. Indicadores demográficos. *Ministério da Saúde* 2006c. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2007/matriz.htm> Acesso em 21 Abr 2009.

Brasil. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC/DATASUS. *Ministério da Saúde* 2006d. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> Acesso em 28 Maio 2009.

Brasil. Programa Nacional de Imunizações-PNI. Vacina contra a Hepatite B. *Ministério da Saúde* 2007. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt= Acesso em 27 Abr 2009.

Brasil. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro;

Ministério da Saúde 2008. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf> Acesso em 20 Abr 2009.

Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research*. Vol. I. The analysis of case control studies. Publ. no. 32. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1980.

Carr J, Gyorfí T. Human papillomavirus Epidemiology, transmission and Pathogenesis. *Clin Lab Med*. 2000; 20:235-55.

Cassell JA, Mercer CH, Sutcliffe L, Petersen I, Islam A, Brook MG, et al. Trends in sexually transmitted infections in general practice 1990-2000: population based study using data from the UK general practice research database. *BMJ*. 2006; 332:332-4.

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

Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high -grade cervical neoplasia risk among human papillomaviruses infected women. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 1406-14.

Castle PE, Jeronimo J, Schiffman M, Herrero R, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res*. 2006; 66: 1218-24.

Chan PK, Chang AR, Tam WH, Cheung JL, Cheng AF. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. *J Med Virol*. 2002; 67: 583-8.

Chang AR. The pivotal role of the pathology laboratory in the context of a Singapore cervical cancer screening programme. *Singap Med J*. 2004; 45: 257-66.

Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, Blettner M, Wahrendorf J, Turek L. Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV. *Gynecol Oncol*. 1996; 60:355-62.

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

Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella, et al. Worldwide distribution of Human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005; 366: 991-8.

Crum CP. The Beginning of the end for cervical cancer? (Letter) *N Engl J Med*. 2002;347:1703-05.

Cuzick J, Sasiene P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions. *Br J Cancer*. 2000; 83: 561-5.

Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006; 24:S3/90-7.

Daley MF, Liddon N, Crane LA, Beaty BL, Barrow J, Babbel C, et al. A national survey of pediatrician knowledge and attitudes regarding human papillomavirus vaccination. *Pediatrics*. 2006; 118: 2280-9.

Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367: 122-32.

Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents. *J Low Genit Tract Dis*. 2004; 8: 188-94.

Dean AG, Dean JA, Coulombier D. *Epi Info, version 6: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers*. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, USA; 1995.

de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17-27.

Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine*. 2006;24:S3/71-7.

Di Giuseppe G, Abbate R, Liguori G, Albano L, Angelillo IF. Human papillomavirus and vaccination: knowledge, attitudes, and behavioural intention in adolescents and young women in Italy. *Br J Cancer*. 2008; 99: 225-9.

Dinh TH, Sternberg M, Dunne EF, Markowitz LE. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999-2004. *Sex Transm Dis.* 2008; 35:357-60.

Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97: 389-96.

Duggirala MK, Cuddihy MT. A human papillomavirus type 16 vaccine. (Letter) *N Engl J Med.* 2003; 348:1402.

Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.* 2007; 297: 813-9.

European Medicines Agency – EMEA. 2006. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en7.pdf>
Acesso em 20 Out 2008.

European Medicines Agency – EMEA. 2007. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/html>
Acesso em 20 Out 2008.

Eluf-Neto J, Booth M, Munhoz N, Bosch FX, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Human Papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer.* 1994; 69:114-9.

Eluf-Neto J. A vacina contra o papilomavírus humano. *Rev Bras Epidemiol.* 2008; 11:521-2.

Eppel W, Worda C, Frigo P, Ulm M, Kucera E, Czerwenka K. Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstet Gynaecol.* 2000; 96: 337-41.

Ferreccio C, Bratti MC, Sherman ME, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, et al. A comparison of single and combined visual, cytologic and virologic tests and screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev.* 2003; 12: 815-23.

Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev.* 2004; 13: 2271-6.

Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions target at women to encourage the uptake of cervical screening (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Issue 2, 2004. Disponível em: <http://cochrane.bireme.br/cochrane/main.php?lang=> Acesso em 20 Fev 2008.

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

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

Gérvás J. La vacuna contra el virus del papiloma humano desde el punto de vista de la atención primaria en Espana. *Rev Bras Epidemiol*. 2008; 11: 505-13.

Giuliano AR, Papenfuss M, Abrahamsen M, Denman C, Zapien JG, Henze JLN, et al. Human papillomavirus infection at the United States-Mexico border. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev*. 2001; 10:1129-36.

Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis*. 2007; 196:1153-62.

Goldbaum M, Gianini RJ, Novaes HM, César CL. Health services utilization in areas covered by the Family Health Program (QUALIS) in São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2005; 39:1-9.

Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'shea MK, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*. 2007; 25: 6257-70.

Gonik B, Fasano N, Foster S. The obstetrician-gynecologist's role in adult immunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 984–988.

Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlée F, Hildesheim A, et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 357-61.

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

Hanisch R, Gustat J, Hagensee ME, Baena A, Salazar JE, Castro MV, et al. Knowledge of Pap screening and human papillomavirus among women attending clinics in Medellín, Colombia. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18: 1020-6.

Hennekens CH and Buring JE. *Case-control studies. Epidemiology in Medicine*. Lippincott Williams & Williams; 1987.

Hernández-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E, Hernández-Avila M, Salmerón J. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex Transm Dis*. 2005; 32: 613-8.

Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005; 191: 1796-807.

Herrero R, Ferreccio C, Salmerón J, Almonte M, Sánchez GI, Lazcano-Ponce E, Jerónimo J. New approaches to cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008; 26: L49-58.

Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al.; Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007; 298 :743-53.

Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal pappilomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998; 338: 423-7.

Hunter MI, Tewari K, Monk BJ. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: current treatment of invasive disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 10-8.

Iftner T, Villa LL. Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; 31: 80-8.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. O perfil da mulher jovem de 15 a 24 anos características diferenciais e desafios. *IBGE*. 1996. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/populacao_jovem_brasil/comentario2pdf. Acesso em 03 Maio 2009.

International Agency for Research on Cancer - IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans Human papillomaviruses. *IARC monograph*. Vol 64. Lyon: 1995.

International Agency for Research on Cancer - IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans Human papillomaviruses. *IARC monograph*. Vol 90. Lyon:2005.

Disponível em:<http://www.cie.iarc.fr/htdocs/announcements/vol90.htm> Acesso em 23 Abr 2009.

Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Franssen-Daalmeijer N, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer*. 2000; 87; 221-7.

Kaddar M, Lydon P, Levine R. Financial challenges of immunization: a look at GAVI. *Bull World Health Organ*. 2004; 82: 697-702.

Kahn JA, Lan D, Kahn RS. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 87-95.

Kahn JA, Rosenthal SL, Jin Y, Huang B, Namakydoust A, Zimet G. Rates of human papillomavirus vaccination, attitudes about vaccination and human papillomavirus prevalence in young women *Obstet Gynecol*. 2008; 111: 1103-10.

Kane M. Chapter 9: delivering HPV vaccine in the industrial and developing world: the role of the ob-gyn community. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 94: S89–S94.

Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004; 8: 1-78.

Kemp EA, Hakenwerth AM, Laurent SL, Gravitt PE, Stoerker J. Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1992; 79: 649-56.

Kibur M, Geijerstamm V, Pukkala E, Koskela P, Luostarinen T, Paavonen J, et al. Attack rates of human papillomavirus type 16 and cervical neoplasia in primiparous human and field trial designs for HPV 16 vaccination. *Sex Transm Inf*. 2000; 76: 13-7.

Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis*. 2007;196: 1447-54.

Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer*. 2000; 82:1332-8.

Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician*. 2004;70:2335-42.

Koliopoulos G, Martin-Hirsh P, Paraskevaidis E, Arbyn M. HPV testing versus cervical cytology for screening for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Library*. Disponível em: <http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=protocols&mf=15&id=&lang=pt&dblang=> Acesso em 20 Ago 2008.

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

Koutsky LA. A human papillomavirus type 16 vaccine. (Letter) *N Engl J Med*. 2002;347:1404.

Lazcano-Ponce E, Herrero R, Munoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer*. 2001a; 91:412-20.

Lazcano-Ponce E, Rivera L, Arillo-Santillán E, Salmerón J, Hernández-Avila M, Muñoz N. Acceptability of a human papillomavirus (HPV) trial vaccine among mothers of adolescents in Cuernavaca, Mexico. *Arch Med Res*. 2001b; 32: 243-7.

Lorenzato F, Ho L, Terry G, Singer A, Santos LC, De Lucena Batista R, et al. The use of human papillomavirus typing in detection of cervical neoplasia in Recife (Brazil). *Int J Gynecol Cancer*. 2000; 10: 143–50.

Lorincz AT. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. *Salud Publica Mex*. 2003; 45: 376-87.

McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models*. 2nd Edition. New York, Chapman and Hall; 1989.

Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2007; 56 (RR-2): 1-24.

Marlow LA, Waller J, Wardle J. Public awareness that HPV is a risk factor for cervical cancer. *Br J Cancer*. 2007; 97: 691-4.

Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J et al.; Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concórdia, Argentina: a population-based study. *Sex Trasm Dis*. 2003; 30: 593-9.

Minkoff H, Shen X, Watts DH, Leighty R, Hershov R, Palefsky J, et al. Relationship of pregnancy to human papillomavirus among human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol.* 2006;108:953-60.

Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al. HPV Study Group HPV Study. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer.* 2002 Jul 29; 87: 324-33.

Moreira ED Jr, Oliveira BG, Ferraz FM, Costa S, Costa Filho JO, Karic G. Knowledge and attitudes about human papillomavirus, Pap smears, and cervical cancer among young women in Brazil: implications for health education and prevention. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16 : 599-603.

Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002; 359: 1085-92.

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

Moscicki AB and Smith JS. Issues in human papillomavirus Vaccination in adolescents. *J Adolesc Health.* 2008; 43(Suppl):S1-4.

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.

Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24: S3/1-10.

Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 1158-71.

Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Bezemer PD, Voorhorst FJ, et al. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer.* 2002; 87:75-80.

Nøhr B, Munk C, Tryggvadottir L, Sparén P, Tran TN, Nygård M, et al. Awareness of human papillomavirus in a cohort of nearly 70,000 women from four Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87:1048-54.

Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Genital human papillomavirus infection identification by molecular biology among asymptomatic women. *Rev Saude Publica.* 2002; 36: 95-100.

Novaes HMD e Carvalheiro R. Ciência, tecnologia e inovação em saúde e desenvolvimento social e qualidade de vida: teses para debate. *Ciênc saúde coletiva.* 2007;12: 1841-1849.

Novaes HMD. A vacina contra HPV e o câncer de colo de útero: desafios para sua incorporação em sistemas de saúde. *Rev Bras Epidemiol.* 2008; 11: 524-25.

Opel DJ, Diekema DS, Marcuse EK. A critique of criteria for evaluating vaccines for inclusion in mandatory school immunization programs. *Pediatrics.* 2008; 122: 504-10.

Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369: 2161.

Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; 31:41-6.

Pan American Health Organization-PAHO. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries; PAHO. 2006. Disponível em: <http://www.paho.org> Acesso em 17 Out 2008.

Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer.* 2003; 105: 687-91.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74-108.

Pereira CR, Rosa ML, Vasconcelos GA, Faria PC, Cavalcanti SM, Oliveira LH. Human papillomavirus prevalence and predictors for cervical cancer among high-risk women from Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Gynecol Cancer.* 2007; 17: 651-60.

Perez G, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, García PJ, Muñoz N, Villa LL, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus

(types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. *Int J Cancer*. 2008; 122:1311-8.

Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer*. 2004; 91: 942-53.

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

Pitts M; Clarke T. Human papillomavirus infections and risks of cervical cancer: what do women know? *Health Educ Res*. 2002; 17: 706-14.

Pitts MK, Dyson SJ, Rosenthal DA, Garland SM. Knowledge and awareness of human papillomavirus (HPV): attitudes towards HPV vaccination among a representative sample of women in Victoria, Australia. *Sex Health*. 2007; 4: 177-80.

Pollack AE, Balkin M, Edouard L, Cutts F, Broutet N; WHO/UNFPA Working Group on Sexual and Reproductive Health and HPV Vaccines. Ensuring access to HPV vaccines through integrated services: a reproductive health perspective. *Bull World Health Organ*. 2007; 85: 57-63.

Poppe WA, Peeters R, Drijkoningen M, Ide PS, Daenens P, Lauweryns JM, et al. Cervical cotinine and macrophage-Langerhans cell density in the normal human uterine cervix. *Gynecol Obstet Invest*. 1996; 41: 253-9.

Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SF, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LO, et al. Prevalence of genital HPV infection among women screened for cervical cancer. *Rev Saude Publica*. 2008; 42:123-30.

Rosa MI, Fachel JM, Rosa DD, Medeiros LR, Igansi CN, Bozzetti MC. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 617.e1-7.

Rousseau MC, Franco EL, Villa LL, Sobrinho J P, Termini L, Prado J M, et al. A cumulative case control study of risk factor profiles for oncogenic and nononcogenic cervical hpv infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 2000; 9: 469-76.

Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*. 1985; 230:1350-4.

Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning: a laboratory manual*. 2nd ed., New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

Sanclemente G, Gill DK. Human Papillomavirus molecular biology and pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16: 231-40.

Sanguinetti CJ, Dias Neto E, Simpson AJ. Rapid silver staining and recovery of PCR products separated on polyacrylamide gels. *Biotechniques*. 1994; 17: 914-21.

Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Munoz N, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis*. 2003; 30:788-93.

São Paulo (Estado). Centro de Vigilância Epidemiológica - CVE/SP. Programa Estadual de Vacinação Contra a Hepatite B - Est. SP. CVE - 2003 Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/imuni/hepa_aula03.ppt#274.4 Acesso em 25 maio 2009.

Sasieni P, Fielder H, Rose B. Liquid-based versus conventional cervical cytology. *Lancet*. 2006; 367: 1481; 1482-3.

Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society Guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *Cancer J Clin*. 2002, 52: 342-62.

Schrag SJ, Schuchat A, Schulkin J. A human papillomavirus type 16 vaccine. (Letter) *N Engl J Med*. 2003;348:1402-3.

Sethi S, Müller M, Schneider A, Blettner M, Smith E, Turek L, et al. Serologic response to the E4, E6, and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178: 360-4.

Shew ML, McGlennen R, Zaidi N, Westerheim M, Ireland M, Anderson S. Oestrogen receptor transcripts associated with cervical human papillomavirus infection. *Sex Transm Infect*. 2002; 78: 210-4.

Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, et al. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis*. 2004; 190:468-76.

Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975; 82: 81-99.

Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Wang D, Turek LP, Haugen TH. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004; 12: 45-56.

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

Stanley M, Villa LL. Monitoring HPV vaccination. *Vaccine*. 2008; 26 Suppl 1: 24-7.

StataCorp. Stata Statistical Software: Release 8.2 College Station, TX, Stata Corporation, 2003.

Stoler MH. HPV for cervical cancer screening: is the era of the molecular pap smear upon us? *J Histochemistry & Cytochemistry*. 2001; 49; 1197-8.

Syrjanen K, Naud P, Derchain S, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Comparing Pap smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America. Study design and baseline data of the LAMS study. *Anticancer Res*. 2005; 25: 3469-80.

Szarewski A, Maddox P, Royston P, Jarvis M, Anderson M, Guillebaud J, et al. The effect of stopping smoking on cervical Langerhans' cells and lymphocytes. *BJOG*. 2001;108: 295-303.

Takakuwa K, Mitsui T, Iwashita M, Kobayashi I, Suzuki A, Oda T, et al. Studies on the prevalence of human papillomavirus in pregnant women in Japan. *J Perinat Med*. 2006; 34:77-9.

Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol*. 1999; 93: 475-9.

Thomas JO, Herrero R, Omigbodun AA, Ojemakinde K, Ajayi IO, Fawole A, et al. Prevalence of papillomavirus infection in women in Ibadan, Nigeria: a population-based study. *Br J Cancer*. 2004;90:638-45.

Tiro JA, Meissner HI, Kobrin S, Chollette V. What do women in the U.S. know about human papillomavirus and cervical cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16: 288-94.

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 1:S1-15.

U.S. Food and Drug Administration - FDA. Product approval information: licensing action, Gardasil. FDA 2006. Disponível em: <http://www.fda.gov/cber/products/hpvmer060806qa.htm> . Acesso em 24 jan 2009.

Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol.* 2008; 37: 536-46.

Vanderlaer J, Birmingham M, Gasse F, Kurian M, Shaw C, Garnier S. Tetanus in developing countries: an update on the Maternal and Neonatal Tetanus Elimination Initiative. *Vaccine.* 2003; 21: 3442-5.

Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006; 24: 5571-83.

Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosh FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189: 12-19.

Waller J, McCaffery K, Forrest S, Szarewski A, Cadman L, Wardle J. Awareness of human papillomavirus among women attending a well woman clinic. *Sex Transm Infect.* 2003; 79: 320-2.

Webster K, Taylor A, Gaston K. Oestrogen and progesterone increase the levels of apoptosis induced by the human papillomavirus type 16 E2 and E7 proteins. *J Gen Virol.* 2001; 82: 201-13.

Weller SC, Stanberry LR. Estimating the population prevalence of HPV. *JAMA.* 2007; 297:876-8.

World Health Organization – WHO. Information Centre on HPV and Cervical Cancer. Summary report on HPV and cervical cancer statistics in Spain. WHO. 2007. Disponível em: www.who.int/hpvcentre Acesso em 27 out 2008.

Zimet GD, Liddon N, Rosenthal SL, Lazcano-Ponce E, Allen B. Chapter 24: Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine.* 2006; 24:S3/201-9.

Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 690-8.

APÊNDICE I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros

Projeto: “Avaliação da oportunidade para vacinação contra HPV e prevenção do câncer cervical em jovens primíparas”

Investigadores principais: Prof. Dr. José Eluf Neto; Prof. Dra. Luisa Lina Villa

Co-investigadora: Cristina Helena Rama

Estamos realizando um estudo sobre infecção por papilomavírus humano (HPV), um vírus que pode infectar o colo do útero por meio de relações sexuais. A persistência da infecção por alguns tipos de HPV é a principal causa do câncer do colo uterino, que é muito freqüente no Brasil. Vacinas para prevenir a infecção por HPV-16 e HPV-18, que são os tipos virais mais comumente associados ao desenvolvimento do câncer cervical, têm sido testadas com resultados promissores.

Idealmente, a vacina deve ser administrada às mulheres antes da primeira infecção por HPV. A vacinação de mulheres jovens após o primeiro parto pode ser uma boa opção se a freqüência da infecção for baixa. Neste estudo, realizado no Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros avaliaremos a infecção por HPV-16, HPV-18, HPV-6 e HPV 11 em cerca de 250 mulheres após o primeiro parto, com idade entre 15 e 24 anos.

➤ Se você concordar em participar do estudo:

1- Deverá responder um questionário com perguntas sobre dados pessoais, hábitos e algumas perguntas sobre sua história sexual.

2- Uma enfermeira irá coletar uma amostra de sangue de uma veia de seu braço

(aproximadamente duas colheres de sopa), para verificar se você já teve contato com papilomavírus humano.

3- Um médico fará um exame ginecológico para verificar possíveis anormalidades e colher material do colo do útero. Este material será usado para exame de Papanicolaou e detecção do HPV. Se houver alteração nesses exames, você será acompanhada e tratada, caso necessário.

Todo material colhido será usado apenas para esta pesquisa.

Queremos destacar que não será administrada vacina anti HPV nesta pesquisa, porque esta vacina encontra-se ainda em fase de estudo.

Riscos e desconfortos:

Há mínimo risco em participar deste estudo. A coleta de sangue pode produzir uma dor leve, pequeno hematoma (mancha) ou pequeno sangramento no local da picada da agulha.

O exame pélvico e a coleta das amostras do colo uterino podem causar um leve desconforto, mas são exames de rotina no exame ginecológico.

Confidencialidade:

Sua participação no estudo e informações sobre a senhora será mantida sob sigilo. Qualquer registro ou resultado da pesquisa não será divulgado a ninguém, além da senhora e dos pesquisadores.

Sua participação é voluntária. A senhora pode recusar participar ou sair do estudo a qualquer momento, sem perda ou prejuízo de seu atendimento e tratamento neste hospital. A senhora tem plena liberdade para abandonar o estudo a qualquer momento sem causar ressentimentos ou mudar seu atendimento médico. Poderemos publicar os nossos achados desse estudo. Se o fizermos, não vamos usar o seu nome ou qualquer outra coisa que faria com que as pessoas saibam quem você é.

Como você pode começar?

Se você decidir que vai participar no estudo, você vai ter que assinar este **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, que é um documento de consentimento pós-informado, isto é, você só permite ser pesquisado depois de entender as razões e condições do estudo e as aceitar.

Você receberá uma cópia do Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo investigador.

Você será compensado pela sua participação no estudo?

Nós vamos reembolsá-la pelas despesas de transporte e alimentação.

E se você ficar doente ou ferido enquanto você estiver no estudo?

- Vá imediatamente para o hospital mais próximo.
- Diga para os médicos no hospital que você está participando nesse estudo. Se puder leve consigo uma cópia deste consentimento livre e esclarecido.
- Assim que puder, informe os médicos do estudo (veja os telefones abaixo).

Quem contatar:

A senhora poderá fazer perguntas sobre o estudo agora ou futuramente para:

Dra Cristina Helena Rama

Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros. Fone: 6694-1999

Dra. Luisa Lina Villa,

Inst Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer. Fone: 3277-6957

Dr. José Eluf Neto

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Fone: 3062-6822

TERMO DE CONSENTIMENTO

Fui convidada para participar da pesquisa: Avaliação da oportunidade para vacinação contra HPV e prevenção do câncer cervical em jovens primíparas. Li as informações, ou foram lidas e claramente explicadas para mim. Tive oportunidade para esclarecer minhas dúvidas e fiquei satisfeita com as respostas dadas para minhas perguntas. Eu concordo em participar do estudo e entendi que posso me recusar a participar ou sair do estudo sem perda ou prejuízo de meu atendimento neste Hospital.

Nome

Participante: _____

Assinatura: _____

Data: __/__/__

Nome

Pesquisador: _____

Assinatura: _____

Data: __/__/__

Declaração da Pessoa Obtendo o Consentimento Pós-Informado

Eu expliquei cuidadosamente para a pessoa participando no estudo o que ela pode esperar.

A pessoa que está dando seu consentimento para tomar parte nesse estudo

- Entende a linguagem que está sendo usada.
- Lê o bastante para entender este instrumento, É capaz de ouvir e compreender quando a instrumento está sendo lido para ele.

- Não tem qualquer problema que poderia fazer com que fique difícil entender o que significa tomar parte nesse estudo.
- Não está tomando drogas que fazem com que fique difícil entender o que está sendo explicado.

Ao que eu saiba, quando esta pessoa assinar este instrumento, vai entender:

- De que trata esse estudo.
- O que precisa ser feito.
- Quais poderiam ser os eventuais benefícios.
- Quais poderiam ser os riscos conhecidos.
- Que participar no estudo é voluntário.

Assinatura da pessoa obtendo o consentimento

Data

Nome em Letra de Forma da pessoa obtendo o consentimento

TCLE: Versão 2 (04 de outubro de 2005)

APÊNDICE II: QUESTIONÁRIO

Nome _____

Número de identificação no estudo|_|_|_|

Número de registro no Hospital|_|_|_|_|_|

Entrevistadora|_|

(1) _____

(2) _____

(3) _____

Data da entrevista|_|_| |_|_| |_|_|_|_|

dia mês ano

Início da entrevista|_|_| |_|_|

hora min

Meu nome é _____ Inicialmente, eu gostaria de agradecer à senhora por participar deste estudo.

Eu irei fazer algumas perguntas que serão registradas neste caderno. Devo dizer que tudo que a senhora responder na entrevista será estritamente confidencial, e as informações colhidas das várias mulheres participantes do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal.

Os possíveis benefícios deste estudo dependem de que as respostas sejam as mais reais (verdadeiras, sinceras) possíveis. Por favor, pergunte se a senhora não entender o significado de alguma questão. A qualquer momento a senhora poderá recusar-se a continuar ou a responder perguntas específicas. Se houver necessidade de entrar em contato com a senhora, poderia fornecer seu endereço e telefone?

Endereço _____

Cidade _____

Telefone _____

1. Há quanto tempo a senhora mora na região metropolitana de São Paulo?

I_|_| meses ou I_|_| anos

2. Grupo étnico.....|_|

- | | |
|------------|-----------------|
| (1) Branco | (4) Oriental |
| (2) Negro | (5) Indígena |
| (3) Mulato | (6) Outro _____ |

3. Qual a sua data de nascimento?.....|_|_| |_|_| |_|_|_|_|

dia mês ano

4. Portanto a sua idade (em anos completos) é |_|_|

5. A senhora já foi à escola? (1) sim (2) não |_|

[SE RESPOSTA NÃO, VÁ PARA A QUESTÃO 8; SE SIM, CONTINUE]

6. Qual o nível educacional mais alto que a senhora alcançou?|_|

- (1) 1º grau incompleto
- (2) 1º grau completo
- (3) 2º grau incompleto
- (4) 2º grau completo
- (5) universitário incompleto
- (6) universitário completo
- (7) outro _____

7. Anos de escolaridade (não incluir repetência)|_|_|

8. Atualmente a senhora|_|

- (1) é casada
- (2) tem parceiro regular*
- (3) é separada/divorciada
- (4) é viúva
- (5) é solteira (nunca foi casada nem viveu com parceiro)

****relações sexuais regulares, por pelo menos seis meses, sem contrato legal ou religioso, residindo ou não na mesma casa.***

Agora eu gostaria de fazer algumas perguntas sobre sua vida sexual e reprodutiva.

9. Que idade a senhora tinha quando teve sua primeira relação sexual?.....|_|_|

10. Quantos parceiros sexuais a senhora teve em toda sua vida?.....|_|_|

11. Antes desta gestação, a senhora já esteve grávida?.....|_|_|

(1) sim (2) não

[SE RESPOSTA NÃO, VÁ PARA A QUESTÃO 14; SE SIM, CONTINUE]

12. Quantas gestações a senhora teve?.....|_|_|

13. Quantas vezes a senhora já abortou?.....|_|_|

[PARA AS MULHERES ELEGÍVEIS TODAS AS GESTAÇÕES ANTERIORES DEVEM TER TERMINADO EM ABORTAMENTO]

14. Que tipo de parto a sra. teve?|_|_|

(1) parto vaginal
(2) cesariana

15. A senhora fez pré-natal nesta (última) gestação?.....|_|_|

(1) sim (2) não

[SE RESPOSTA NÃO, VÁ PARA A QUESTÃO 19; SE SIM, CONTINUE]

16. Onde a senhora fez o pré-natal?|_|_|

(1) neste hospital
(2) outro serviço/hospital (especifique) _____

17. Quantas consultas de pré-natal a senhora realizou?|_|_|

18. Aproximadamente quantos meses de gestação a senhora tinha quando fez sua primeira consulta de pré-natal?..... |_|

19. A senhora já usou métodos contraceptivos?|_|

(1) sim (2) não

[SE RESPOSTA NÃO, VÁ PARA A QUESTÃO 21; SE SIM, CONTINUE]

20. Qual método contraceptivo vocês usaram e por quanto tempo?

- | | | |
|---|--------------|------------|
| a) Tabela..... | _ por | _ _ meses |
| b) Coito interrompido..... | _ por | _ _ meses |
| c) Preservativo masculino | _ por | _ _ meses |
| d) Diafragma..... | _ por | _ _ meses |
| e) Pílula ou injeção | _ por | _ _ meses |
| f) Dispositivo intra-uterino (DIU)..... | _ por | _ _ meses |
| g) Geléia/espermicida..... | _ por | _ _ meses |
| h) Outro(s) _____ | _ por | _ _ meses |

21. A senhora já teve alguma doença sexualmente transmissível?.....|_|

(1) sim (2) não

[SE RESPOSTA NÃO, VÁ PARA A QUESTÃO 24; SE SIM, CONTINUE]

22. A senhora foi esclarecida sobre qual (quais) foi (foram) a(s) doença(s)? |_|

(1) sim, foi (foram) _____

(2) não

23. A senhora foi tratada para essa(s) doença(s)?|_|

(1) sim (2) não

Agora, para as próximas perguntas, por favor tente se lembrar do seu conhecimento anterior sobre o assunto (o que a senhora sabia antes das informações que recebeu ao ser convidada para participar deste estudo).

24. A senhora já tinha ouvido falar do papilomavírus humano (HPV)?|_|

(1) sim (2) não

[SE RESPOSTA NÃO, VÁ PARA A QUESTÃO 27; SE SIM, CONTINUE]

25. A senhora sabia como o papilomavírus humano (HPV) pode ser adquirido e o que ele pode causar?|_|

(1) sim (2) não

[SE RESPOSTA NÃO, VÁ PARA A QUESTÃO 27]

26. **[SE RESPOSTA AFIRMATIVA]** Por favor, explique resumidamente como o HPV pode ser adquirido e o que ele pode causar _____

27. A senhora sabia qual (quais) é (são) a(s) causa(s) do câncer do colo do útero?.....|_|

(1) sim (2) não

[SE RESPOSTA NÃO, VÁ PARA A QUESTÃO 29]

28. **[SE RESPOSTA AFIRMATIVA]** Por favor, explique resumidamente qual (quais) é (são) a(s) causa(s) do câncer do colo do útero _____

29. A senhora sabe o que é o exame de “prevenção do câncer do colo uterino” ou exame de Papanicolaou?|_|

(1) sim (2) não

[SE RESPOSTA NÃO, A ENTREVISTADORA DEVE EXPLICAR O QUE É O EXAME E IR PARA A QUESTÃO 32]

30. **[SE RESPOSTA AFIRMATIVA]** Por favor, explique resumidamente o que é o exame de “prevenção do câncer do colo uterino” ou exame de Papanicolaou _____

31. ENTREVISTADORA AVALIA O CONHECIMENTO SOBRE O PAPANICOLAOU|_|

- (1) Sim, ela sabe o que é o teste de Papanicolaou
- (2) Ela tem uma idéia, mas é duvidoso que possa distinguir a realização do Papanicolaou de outro procedimento ginecológico
- (3) Ela não sabe

[SE RESPOSTA 2 OU 3, A ENTREVISTADORA DEVE EXPLICAR O QUE É O EXAME]

32. A senhora já fez exame de “prevenção do câncer do colo uterino” ou exame de Papanicolaou?|_|

- (1) sim (2) não

[SE RESPOSTA NÃO, VÁ PARA A QUESTÃO 35, SE SIM CONTINUE]

33. Quantos exames de “prevenção do câncer do colo uterino” ou exames de Papanicolaou a senhora já fez?|_|

34. Há quanto tempo foi seu último exame de “prevenção do câncer do colo uterino” ou exame de Papanicolaou?.....|_| meses ou |_| anos

35. A senhora sabe o que são vacinas?.....|_|

- (1) sim (2) não

[SE RESPOSTA NÃO, A ENTREVISTADORA DEVE EXPLICAR O QUE SÃO VACINAS E IR PARA A QUESTÃO 38]

36. **[SE RESPOSTA AFIRMATIVA]** Por favor, explique resumidamente o que são vacinas _____

37. ENTREVISTADORA AVALIA O CONHECIMENTO SOBRE VACINAS ...|_|

- (1) Sim, ela sabe o que são vacinas (precisa mencionar o caráter preventivo)
- (2) Ela não sabe

[SE RESPOSTA 2 ENTREVISTADORA DEVE EXPLICAR O QUE SÃO VACINAS]

38. A senhora sabe quais vacinas recebeu?|_|

(1) sim (2) não

[SE RESPOSTA NÃO, VÁ PARA A QUESTÃO 39]

[SE RESPOSTA AFIRMATIVA] Se sim, por favor, relacione Quais foram as vacinas que a senhora recebeu? _____

39. Estão sendo desenvolvidas vacinas para prevenir o câncer do colo do útero. Se essas vacinas estivessem disponíveis, a senhora aceitaria vacinar-se após o parto?|_|

(1) sim (2) não

40. A senhora é fumante ou já fumou?|_|

(1) sempre foi não fumante

(2) fumante atual (pelo menos um cigarro por dia durante pelo menos um ano)

(3) ex-fumante (fumante anterior que interrompeu o hábito há pelo menos um ano antes da entrevista)*

*** Se interrompeu há menos de um ano considerar como fumante atual**

[SE RESPOSTA 1, VÁ PARA A QUESTÃO 45; SE 2 OU 3 CONTINUE]

41. Quantos anos a sra. tinha quando começou a fumar regularmente?... |_|_|

42. Em média, quantos cigarros por dia a senhora fuma ou fumava?|_|_|

43. Se a senhora parou de fumar por algum tempo, durante quantos anos a senhora não fumou (no total)?|_|_|

44. (EX-FUMANTE) Quantos anos a sra. tinha quando parou de fumar? .. |_|_|

45. Somando todas as rendas, pensões e salários da família, qual é o ganho mensal familiar (aproximado)?..... R\$ |_|_|_|_|_|

[Incluir os ganhos de toda a família]

45a. [ENTREVISTADORA: SE A MULHER NÃO SOUBER, TENDE ENCAIXÁ-LA EM UMA DAS SEGUINTE CATEGORIAS (GANHO FAMILIAR)] |_|

- (1) menos de 1 salário mínimo por mês
- (2) de 1 a 3 salários mínimos por mês
- (3) mais de 3 e até 6 salários mínimos por mês
- (4) mais de 6 e até 10 salários mínimos por mês
- (5) mais de 10 salários mínimos por mês

46. Quantas pessoas vivem/dependem desse ganho? |_|_|

Final da entrevista |_|_| |_|_|
hora min

Muito obrigado (a) por seu tempo e esforço!

Ao
Departamento de Medicina Preventiva

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 27.09.07, tomou ciência da execução do Protocolo de Pesquisa nº **0856/07**, intitulado: "**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR HPV EM JOVENS PRIMÍPARAS E FATORES ASSOCIADOS**".

No que tange sua parte empírica será desenvolvido no **HOSPITAL MATERNIDADE LEONOR MENDES DE BARROS**, tendo a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP aprovado o estudo em 02.03.06.

Pesquisador Responsável: **DR. JOSÉ ELUF NETO**

Pesquisadora Executante: **DRA. CRISTINA HELENA RAMA**

CAPPesq, 27 de setembro de 2007.



PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Registro CrP: 723/05



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 188/2006

Registro CONEP: 12408 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE - 1301.0.022.006-05

Processo nº 25000.159650/2005-12

Projeto de Pesquisa: "Avaliação da oportunidade para vacinação contra HPV e prevenção do câncer cervical em jovens primíparas".

Pesquisador Responsável: Dra. Luísa Lina Villa

Instituição: Hospital do Câncer A C Camargo - SP

Patrocinador: Organização Mundial da Saúde

Área Temática Especial: Cooperação estrangeira.

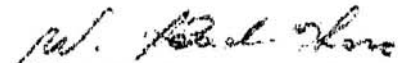
Ao se proceder à análise do projeto de pesquisa em questão, em resposta ao Parecer CONEP nº 1900/2006, cabem as seguintes considerações:

- a) O documento de aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital Lecnor de Barros, instituição parceira do estudo, foi apresentada.
- b) Na Folha de Roste, o nome e o cargo do profissional que assinou no campo referente ao Termo de Compromisso da instituição é do Dr. Ricardo Renzo Brentani, diretor do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer/SP.
- c) A participação estrangeira se dará pelo fornecimento da parte dos recursos pela Organização Mundial da Saúde.
- d) As informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais da Res. CNS 196/96 sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
- e) O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Brasília, 2 de março de 2006.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS