

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO INFANTIL
MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA

GARCIA DE SOUZA NETO

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO GENITAL POR HPV EM
GESTANTES**

FORTALEZA – CE

2007

GARCIA DE SOUZA NETO

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO GENITAL POR HPV EM
GESTANTES**

Dissertação submetida à coordenação do mestrado em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Eugênio Pacelli de Barreto Teles

Co-orientador: Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho

FORTALEZA – CE

2008

GARCIA DE SOUZA NETO

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO GENITAL POR HPV EM
GESTANTES**

Dissertação submetida à Coordenação do Mestrado em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Tocoginecologia.

Aprovada em 09 de janeiro de 2008

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. EUGÊNIO PACELLI DE BARRETO TELES

Orientador - UFC

Prof. Dr. FRANCISCO HERLÂNIO COSTA CARVALHO

Examinador - UNIFOR

Prof^a. Dra. ZENILDA VIEIRA BRUNO

Examinadora – UFC

AGRADECIMENTOS

Inicialmente a Deus por sua luz e por me guiar na vida, na estruturação de meus sonhos e alegrias e por me dar forças e não permitir que eu desistisse da construção deste trabalho.

A minha avó, Isaura Raulino, que apesar de não estar mais aqui foi e continuará sendo minha fonte de inspiração em todos os momentos de minha vida.

Aos professores e mestres Dr. Herlânio, Dra. Zenilda Bruno e Dr. Eugênio pelas preciosas e relevantes considerações sobre o estudo.

Aos meus amigos, Regina, Linda e Flávio, pela presença, tolerância e sabedoria nos momentos em que eu estava sem rumo e com receio de não conseguir conciliar as atividades profissionais e as acadêmicas.

RESUMO

Objetivos: determinar a prevalência de infecção genital por HPV em gestantes e comparar dados epidemiológicos e de comportamento sexual e apresentação clínica entre as gestantes HPV positivas e HPV negativas. Metodologia: trata-se de estudo de corte transversal (prevalência) da presença de infecção genital por HPV em 549 gestantes atendidas no Hospital Geral César Cals da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Utilizou-se um questionário aplicado diretamente às gestantes, independente da idade gestacional e de estarem sintomáticas ou não, além da coleta de esfregaço cérvico-vaginal para realização de teste de captura híbrida II, com material colhido em tubo com solução conservadora utilizando o sistema de micro placa, conforme procedimento descrito pela DIGENE[®]. A leitura dos exames foi realizada pelo laboratório Central do Ceará (LACEN). Foram excluídas as pacientes que haviam feito uso de antibióticos vaginais nos últimos 15 dias ou relações sexuais nos 2 dias anteriores à coleta cervical. Os dados foram analisados utilizando o software STATA 13.0, procedendo-se análise descritiva e analítica através do teste de qui-quadrado e regressão logística, subtraindo-se variáveis. Resultados: A idade das pacientes variou de 12 a 47 anos (média de 25,89). A idade gestacional média foi de 20,34 semanas (variando de 6 a 39 semanas) com paridade variando de 0 a 7 partos. A amostra constituiu-se na maioria de mulheres de cor parda (59,38%), com união estável (79,6%), com 1º grau completo (42,08%) e com renda familiar menor que 2 salários mínimo por mês (54,1%). 245 mulheres apresentaram captura híbrida positiva para HPV (44,62%). 15 (2,73%) apresentaram positividade para HPV de baixo risco, 40 (7,29%) para HPV de alto risco e 190 (34,61%) para HPV de baixo e alto risco. Os grupos com presença e ausência de HPV mostraram-se estatisticamente diferentes quanto à raça, uso de preservativos com parceiro eventual, presença de eversão do colo uterino ao exame ginecológico e história de vesículas genitais. Após a regressão logística encontrou-se uma razão de chances (OR) para a presença de HPV. Conclusões: A prevalência de infecção genital por HPV entre gestantes em nosso meio foi de 44,62%. Os fatores de risco associados à infecção genital por HPV foram dor pélvica, eversão e hiperemia do colo, uso do preservativo com parceiro fixo e baixa renda familiar.

PALAVRAS - CHAVES: Vírus do Papiloma, Gravidez, Prevalência, Biologia Molecular.

ABSTRACT

Objectives: to estimate the prevalence of HPV in pregnant women and to compare the positive group and the negative one in respect of epidemiologic data, sexual behavior and clinical presentation. Methodology: It is a cross-sectional study, among 549 pregnant women followed at Hospital Geral César Cals from the Health Secretary of the State of Ceará, from August, 2003 to May, 2004. A structured questionnaire was applied, no matter the age of pregnancy, whether they were or not symptomatic, excluding those who had used antibiotics or any other substance into the vagina, during the previous fifteen days or who had kept sexual relationship until two days before the consultation, with a endocervical swab being performed, in order to have a hybrid capture test for the presence of HPV, as indicated by the manufacturer. Data were analyzed by STATA 13.0, performed by means of the qui-square and logistic regression tests with descriptive and analytic presentation. Results: Age of patients varied from 12 to 47 years old (medium of 25.89). The medium age of pregnancy was 20.34 weeks, parity varying from 0 to 7 births. The sample consisted in the majority of women of medium brown color (59.38%), with steady union (79.6%), with 1^o. complete degree (42.08%) and with lesser familiar income than 2 minimum wages per month (54.1%). 245 women had presented positive hybrid capture for HPV (44,62%. 15 (2.73%) had presented positive test for HPV of low risk, 40 (7.29%) for HPV of high risk and 190 (34.61%) for HPV of low and high risk. The groups with presence and absence of HPV were statistically different in terms of the race, use of condoms with eventual partner, presence of cervical ectopia in gynecological examination and history of genital vesicles. After the logistic regression, the odds-ratio for the presence of HPV was done. Conclusions: The prevalence of genital infection for HPV between pregnant women was 44,62%. The risk factors associated with infection by genital HPV were pelvic pain, eversion and hyperemia of the colo, condom use with partner fixed and low family income.

Key- words: Papillomavirus, pregnancy, prevalence, Molecular Biology.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	Center for Disease Control
CH	Captura Híbrida
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DIP	Doença Inflamatória Pélvica
DNA	Àcido desoxirriibonucléico
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
HGCC	Hospital Geral Dr César Carls
HPV	Papiloma Vírus Humano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
JEC	Junção Escamo Colunar
LACEN	Laboratório Central do Estado do Ceará
RLU	Unidade Relativa de Luz
RR	Risco Relativo
OR	Razão de Chances

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados em relação ao perfil socioeconômico da população de estudo. Fortaleza, Ce, 2006.....	25
Tabela 2 - Análise bivariada do resultado laboratorial de presença de HPV e perfil da amostra, Fortaleza, Ce, 2006.	30
Tabela 3 – Análise bivariada do resultado laboratorial de presença de HPV e história gestacional, Fortaleza, Ce, 2006.....	31
Tabela 4 - Análise bivariada do resultado laboratorial de presença de HPV e variáveis relativas ao comportamento sexual, Fortaleza, Ce, 2006.	33
Tabela 5- Análise bivariada do resultado laboratorial de presença ou ausência de HPV e variáveis com significância estatística , Fortaleza, Ce, 2006.	34
Tabela 6 - Razão de chances (OR) após regressão logística das variáveis que se mostraram estatisticamente diferentes entre os grupos do estudo, considerando risco para HPV. Fortaleza, Ce, 2006.....	36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Distribuição da amostra de dados comportamentais em relação ao uso de preservativo, Fortaleza, Ce, 2006.	26
Gráfico 2 - Distribuição da amostra de dados comportamentais em relação ao uso de preservativo em relação sexual anal, Fortaleza, Ce, 2006.....	26
Gráfico 3 - Distribuição da amostra à presença de sinais e sintomas indicativos de DST em si ou no parceiro, Fortaleza, Ce, 2006.	27
Gráfico 4 - Distribuição da amostra em relação aos achados ao exame ginecológico de inspeção. Fortaleza, Ce, 2006.....	27
Gráfico 5 - Distribuição da amostra em relação aos resultados da captura híbrida tipo II para HPV. Fortaleza, Ce, 2006.....	28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Epidemiologia.....	14
1.2 Transmissão.....	16
1.3 HPV na Gestante.....	17
2 METODOLOGIA.....	19
2.1 Objetivos.....	19
2.2 Desenho do estudo.....	20
2.3 Amostra e seleção.....	20
2.4 Variáveis e conceitos.....	20
2.5 Técnicas, testes e exames.....	22
2.6 Coleta de dados.....	23
2.7 Procedimentos e análise de dados.....	23
2.8 Aspectos éticos.....	24
3 RESULTADOS.....	25
4 DISCUSSÃO.....	37
5 CONCLUSÕES.....	42
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
7 APÊNDICES.....	48
Apêndice a - QUESTIONÁRIO PARA GESTANTES.....	48
Apêndice B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	50

1 INTRODUÇÃO

HPV é abreviatura utilizada para identificar o Papilomavírus humano, causador do condiloma acuminado (do grego *kondilus* = tumor redondo, e do latim *acuminare* = tornar pontudo), também conhecido como crista de galo ou verruga venérea (CAMARGOS & HUGO, 2001). Trata-se de um DNA-vírus, não cultivável, pertencente à família *papovaviridae*, é um pequeno vírus, de 55nm de diâmetro, sem envelope, com 72 capsômeros, em um capsídeo com simetria icosaédrica. Apresenta considerável tropismo pelo tecido epitelial e mucoso (CASTRO, THEREZITA et al., 2004;TAVARES et al 2000).

Três manifestações clínicas das infecções cutâneas causadas por HPV ocorrem comumente na população geral: verrugas vulgares, verrugas plantares e verrugas planas. As verrugas vulgares representam cerca de 70% de todas as verrugas cutâneas, ocorrendo em até 20% de todas as crianças de idade escolar. As verrugas plantares são comuns em crianças de mais idade e adultos jovens, constituindo 30% das verrugas cutâneas. As verrugas planas são encontradas em crianças e adultos, sendo responsáveis por 4% das verrugas cutâneas (FITZPATRICK et al., 2002).

A manifestação mais comum da infecção da mucosa pelo HPV é o condiloma acuminado (verruga genital), que constitui a doença sexualmente transmissível mais prevalente. Alguns tipos de HPV desempenham um importante papel etiológico na patogênese do carcinoma de células escamosas *in situ* e no carcinoma de células escamosas invasivo do epitélio anogenital (FITZPATRICK et al., 2002).

Com base nos postulados de *Koch*, há relação etiológica entre um agente infeccioso e uma doença específica quando certos critérios são preenchidos. O HPV não é capaz de satisfazer todos os postulados de *Koch* porque não pode se multiplicar em cultura. A maior parte das evidências de que o HPV é um agente etiológico do câncer humano envolve a detecção de HPV em tumores. Outras evidências que sustentam a idéia da oncogenicidade do HPV provêm de experimentos moleculares e celulares que mostram as capacidades de transformação do vírus (GONZALES SANCHEZ et al., 2004).

Para Rama et al (2006) a infecção do HPV de alto risco representa atualmente o fator de risco mais importante na gênese do carcinoma de colo uterino. Com uma prevalência de 15% a 40% na população geral, a infecção cervical por HPV, atualmente, representa a doença sexualmente transmissível (DST) isolada mais freqüente no mundo. Apesar da alta

prevalência, muitas infecções serão transitórias (60%), o que é extremamente comum em jovens, apresentando duração média de 8 a 10 meses. Entretanto, as infecções persistentes são encontradas em 5% a 10% das mulheres com 35 anos ou mais, associando-se com aumento do risco de progressão neoplásica.

A transmissão do vírus pode ocorrer através do contato sexual, não sexual e materno fetal. Entre estes, o contato sexual representa a maioria dos casos. No contato não sexual, é provável que o HPV, assim como as verrugas cutâneas, possa ser transmitido por fômites (toalhas, roupas íntimas, etc) e também pelo instrumental ginecológico, embora ainda não se saiba por quanto tempo o vírus resista fora do organismo. Considera-se que este tipo de transmissão seja viável apenas por um curto período de tempo (AZULAY; AZULAY, 2004).

O período de incubação que compreende o período da transmissão à doença (forma clínica ou subclínica), está entre três semanas a oito meses, com uma média de três meses, porém se fazem necessárias condições propícias para seu desenvolvimento. Estas condições, na maioria das vezes, estão relacionadas com a competência imunológica de cada indivíduo e a carga viral (quantidade do vírus) no local da infecção.

A infecção pelo HPV (Human Papillomavirus) tem sido um problema crescente nos consultórios médicos pela sua frequência, por sua conhecida associação ao câncer cervical e pelas implicações clínicas e pessoais deste diagnóstico. Na gestação, têm sido estudadas e apresenta resultados discordantes. Poucos trabalhos têm se referido a achados citológicos e a presença da infecção pelo HPV em grávidas.

Fife et al., (1999) demonstraram maior frequência de infecção por papilomavírus humano (HPV) em gestantes em relação a não-gestantes, o que sugere que a gravidez é um fator de risco para infecção pelo HPV. Para ele, na gestação ocorreria a expressão clínica máxima da infecção genital pelo HPV, com rápida regressão durante o puerpério. Este aumento de incidência pode ser explicado pela modulação imunológica ou pela influência de fatores hormonais durante a gestação (KIVIAT et al., 2000). No entanto, alguns autores encontraram uma frequência de infecção pelo HPV semelhante em gestantes e não-gestantes (CHANG- et al., 1996; SMITH et al., 2004).

Murta et al., (1998) relatam que a HPV é mais frequente na gravidez e apresenta alta taxa de regressão após o parto. Sendo mais comum na segunda metade da gestação em comparação com a primeira metade. E acrescentam em outro estudo (MURTA et al., 1999)

que mulheres com ectopia cervical têm maior prevalência de infecção por HPV, argumentando que possivelmente o HPV está hospedado nas erosões cervicais perto da junção escamo colunar (JEC) após a transmissão pela atividade sexual em mulheres de risco.

A maior frequência de infecção por HPV em gestantes em relação a não-gestantes sugere que a gravidez é um fator de risco para infecção pelo HPV. Outros estudos encontram uma frequência e infecção pelo HPV semelhante em gestantes e não-gestantes (NONNENMACHER et al., 2002).

Em 2001, Murta et al., observaram que infecção pelo HPV foi mais freqüente nas grávidas com idade inferior a 20 anos (45,3% versus 28,2%, $p < 0,001$). O achado citológico mais freqüente nas grávidas com infecção pelo HPV, comparando-se com o controle, foi o de clue cells (21,6% versus 12,4%, $p < 0,02$). O achado de clue cells foi mais freqüente nas gestantes com HPV com idade superior a 20 anos e na segunda metade da gestação (27% versus 12,2%, $p < 0,01$). A diferença quanto ao número de gestações anteriores não foi significativa. Murta et al (1998) também observaram maior incidência de alterações citológicas causadas pela infecção pelo HPV nas pacientes grávidas mais jovens, parecendo ser a idade um fator importante na incidência de infecção pelo HPV.

Embora a relação entre a infecção causada pelo HPV e o risco de câncer cervical em mulheres em idade reprodutiva esteja bem estabelecida, poucos relatos de prevalência de HPV na gestação têm sido publicados. O caráter assintomático da infecção e a investigação não sistemática durante a gestação, dificultam conhecer a real prevalência desta infecção em nosso meio.

O Papilomavírus humano (HPV) é um DNA-vírus não cultivável do grupo papovavírus. Atualmente são conhecidos mais de 70 tipos, 20 dos quais podem infectar o trato genital.

A replicação dos HPVs ocorre nas camadas basais do epitélio, e, provavelmente, esses vírus têm acesso a essas células permissivas de nível inferior através de lesão e/ou abrasão. Uma vez infectadas, as células epiteliais são transformadas pelo HPV para a indução de hiperplasia. À medida que os vírus amadurecem e as partículas virais se agrupam, eles migram para células hóspedes em direção à superfície; conseqüentemente, vírus completos são encontrados apenas nas camadas epiteliais superiores (FITZPATRICK et al., 2002).

Esse gradiente de replicação e manifestação do epitélio basal para o epitélio superficial tem implicações significativas para a detecção e o tratamento das infecções por HPV. Além de conter genomas únicos, os diferentes genótipos de HPV demonstram variabilidade em termos dos locais epiteliais nos quais são encontrados e das lesões que induzem. Um método simples de classificação divide os HPVs em grupos cutâneos e mucosos - o primeiro infecta a pele; o segundo infecta as mucosas urogenitais e bucorespiratórias (QUADRO 1 – Adaptado de AZULAY, AZULAY, 2004).

Quadro 1 – HPV: tipo, localização e tipo de lesão

TIPO DE HPV	LOCAL DA PATOLOGIA	TIPO DE LESÃO
1,4	Palma da mão e planta do pé	Verrugas palmares e plantares
2	Extremidades superiores e inferiores	Verrugas comuns
3,10	Mãos e rosto	Verrugas planas
7	Mão	Verrugas de <i>Butcher</i>
5,8,9,12,14,15,17,19-29,36-38	Testa, braços e tronco	Verrugas e câncer de pele em pacientes com comprometimento imunológico e epidermodisplasia verruciforme
6,11	Urogenital, anal, ororrespiratório	Condilomas acuminados
16,18,30,31,33,35,39,41-45,51-59,61,62,64,68	Urogenital, anal, ororrespiratório	Displasia e câncer invasivo
13,32	Cavidade bucal	Hiperplasia
30,40	Laringe	Câncer

1.1 Epidemiologia

Tida como a doença sexualmente transmissível viral mais frequente. Nos Estados Unidos, de 1966 a 1981 tendo sido registrado aumento de 45,9% no número de consultas. Só em 1981, verificou-se elevação de 39,8% para os homens e de 68,4% para as mulheres (NICOLAU, 2002).

Em estudo da relação do HPV com o desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial e câncer oral, observou-se que o vírus é detectado nestas lesões em frequência bem maior do que na mucosa normal. Os achados evidenciam que a infecção por HPV, especialmente os vírus de alto risco, é fator de risco significativo para o desenvolvimento de câncer oral (MILLER; JOHNSTONE, 2001).

Estima-se que, naquele país, a prevalência de manifestação clínica da infecção por HPV é de 1% entre os adultos sexualmente ativos e pelo menos 15% têm infecção

subclínica, detectada pelos testes de DNA do HPV. Os tipos virais 16 e 18 são mais encontrados nos casos de câncer (KOUTSKY, 1997).

Em estudo retrospectivo dos casos atendidos entre julho de 1993 e dezembro de 1998, em um centro público de referência terciária no Brasil, Murta et al. (2001) verificaram que 245 pacientes gestantes apresentavam, na citologia (coleta tríplice: endocervical, ectocervical e vaginal), infecção por HPV de acordo com os critérios de Schneider et al. (1987).

Há que se destacar que vários fatores podem contribuir para a infecção por HPV, em especial, início da atividade sexual precoce, grande número de parceiros sexuais, estado civil e a escolaridade (NONNENMACHER et al., 2002). Há indícios também da faixa etária e do comportamento sexual bem como o uso do contraceptivo oral, gravidez, a presença de DST e alterações na imunidade celular. (KOUTSKY, 1997).

Voog et al. (2004), estudando a presença de *Candida* sp por meio de cultura, encontraram nas pacientes com positividade de DNA-HPV uma prevalência de 26% comparado a 16% das pacientes negativas. Murta et al. (2001) demonstraram que a *Gardnerella vaginalis* é o agente mais freqüente nas pacientes não-gestantes com sinais citológicos de infecção por HPV.

Meisels (1992), analisando 29.153 citologias de mulheres grávidas, encontrou alterações citológicas compatíveis com infecção por HPV em 107 (7,3%) de 1.459 citologias obtidas na segunda metade da gestação, *versus* 850 (3%) de 27.694 citologias na primeira metade de gestação. Gopalkrishna et al. (2002) estudando material citológico de mulheres grávidas por meio da hibridização do DNA-HPV, observaram positividade para o HPV em 31 (50%) de 62 mulheres na segunda metade da gestação e em 13 (34,2%) das 38 mulheres grávidas com idade gestacional inferior a 20 semanas.

Koutsky; Galloway; Holmes (1988) observaram ainda que a freqüência de infecção por HPV é maior nas pacientes jovens em relação às mulheres mais velhas, independente da presença ou não de gravidez. A explicação para a maior incidência nas mulheres jovens se dá pela maior exposição do epitélio colunar da endocérvice, que teria mais suscetibilidade a agentes físico-químicos e biológicos. Em contraponto, Karlsson et al. (2005) não encontraram relação entre ectopia e infecção por HPV.

1.2 Transmissão

O HPV é considerado uma infecção sexualmente transmitida e há várias evidências que corroboram esta forma de transmissão. Ainda é desconhecido o intervalo mínimo da contaminação até a lesão subclínica. Este fato gera dúvidas para pacientes e médicos, que traduzem a curiosidade para identificar o parceiro que foi a fonte de contaminação (GIL, 2003). Chang (1990) mencionou período de incubação de algumas semanas, mas esta informação foi documentada apenas para o estágio clínico da infecção.

Como não se conhece o período de incubação, é possível que o vírus permaneça em estado latente, sem se manifestar por um longo período; assim, na prática clínica, é praticamente impossível estabelecer um tempo provável para contaminação. A resposta poderia ser buscada em outros dados, como a presença de um único parceiro ou um contato sexual suspeito (GUIDI, 2004).

Schoell et al., (1999) sugeriram que nem todo contato com HPV é capaz de determinar uma infecção. Como a infecção começa na camada epitelial basal, esses autores argumentam que pode ocorrer também em locais onde a camada está exposta, como na junção escamo colunar (JEC), ou após microlesões durante a relação sexual. As lesões extragenitais, na cavidade oral e no mamilo são raras. Esta teoria pode explicar por que geralmente não há lesões resultantes de outras formas de transmissão, a não ser aquela relacionada à relação sexual.

Sabe-se que gestantes infectadas pelo HPV podem transmitir o vírus para o feto durante a gestação ou no momento do parto. Material obtido da cavidade oral demonstrou que o HPV é positivo em crianças menores do que dois anos (SCHOELL et al., 1999).

Vários autores demonstraram a presença de HPV no líquido amniótico, na pele e na garganta de recém-nascidos, chegando a atingir uma taxa de 73%. E outros autores descreveram partículas de HPV em secreção vaginal, superfícies contaminadas, instrumental cirúrgico e fumaça de procedimentos eletrocirúrgicos ou a laser. A pergunta ainda não esclarecida é se estas partículas virais podem ser contaminantes ou não (ACLADIOUS et al., 2002).

1.3 HPV na Gestante

Muitos processos infecciosos cérvico-vaginais são decorrentes de um desequilíbrio da flora, como ocorre na gravidez. Ainda são discordantes os achados na população de gestantes.

Apesar da frequência da infecção genital do HPV durante a gravidez não ser bem conhecida, parece ser maior que a população em geral (PEREYRA et al 2003)

Morrison (1999) demonstrou que a infecção é mais frequente após 12 semanas de gestação. Já Meisels (1992) relatou que a infecção é mais comum na segunda metade da gestação. Entretanto, Chang et al., (1996) demonstraram que a incidência da infecção pelo HPV é independente da idade gestacional. Estas diferenças podem ser explicadas pela diminuição de função do sistema de defesa imunológica, devida aos altos níveis de estrógeno e progesterona, o que pode interferir no sistema regulatório da replicação viral (PONTA et al., 1985).

Outros autores não encontraram diferença em relação ao período da gestação em que seria mais prevalente a infecção por HPV. Chang et al., (1996), em um estudo que incluiu 108 mulheres grávidas com uso de hibridização do DNA-HPV, encontraram positividade para DNA-HPV em 4 (7,7%) de 52 gestantes no primeiro trimestre, em duas (2%) de 101 no segundo trimestre e em 7 (5,8%) de 121 no terceiro trimestre.

A paridade também tem sido motivo de controvérsia nos estudos. Gopalkrishna et al. (2002) relataram aumento da incidência desta infecção com aumento do número de gestações, porém Morrison (1999) demonstraram que a infecção é mais frequente em mulheres com menos de 3 gestações.

A transmissão vertical do HPV é fortemente sugerida considerando a ocorrência de papiloma juvenil de laringe em crianças e a partir de alguns casos relatados de nascimentos em que o recém-nato apresentava condiloma genital já ao nascer. A concordância dos tipos de HPV detectados em recém-nascidos e suas mães estão na faixa de 57% a 69%, indicando que os bebês podem adquirir a infecção pelo HPV após o nascimento de uma variedade de fontes. HPV anticorpos foram detectados em 10% a 57% das crianças, e geralmente não há nenhuma correlação entre soropositividade e detecção do HPV DNA, pesquisando a cavidade oral ou da mucosa genital. Há também provas de que a transmissão in utero ou

pós-natal é possível aquisição. Embora, o modo de transmissão in utero permanece desconhecida (SYRJANEN; PURANEN, 2000).

Karlsson et al. (2005) realizaram meta análise com nove estudos, que contaram com 2.111 gestantes e 2.113 recém-nascidos onde encontraram que o teste positivo para HPV na mãe aumentou o risco de transmissão vertical para HPV, com risco relativo (RR = 4,8; IC95%; 2,2-10,4), sendo observado um maior risco de infecção por HPV após parto vaginal (RR = 1,8; IC95%: 1,3-2,4).

Com uma prevalência de 15% a 40 % na população geral, a infecção cervical por HPV, atualmente, representa a doença sexualmente transmissível (DST) isolada mais freqüente no mundo (MURTA et al., 1998). Estima-se que cerca de 25% das mulheres brasileiras estejam infectadas pelo HPV e somente uma pequena fração destas são infectadas com um tipo de HPV oncogênico (GUIDI, 2004; NICOLAU, 2002).

Em virtude das escassas informações na literatura científica sobre a prevalência da infecção por HPV em gestantes no nosso meio; e mais ainda, da diferenciação entre subtipos HPV oncogênicos e não oncogênicos, espera-se contribuir com a compreensão dos fatores associados a esta infecção na gestação e definir a importância da sua pesquisa nesse grupo populacional, avaliando a necessidade da sua introdução como prática rotineira na assistência pré-natal.

2 METODOLOGIA

2.1 *Objetivos*

Geral

Investigar a prevalência de infecção genital por HPV entre gestantes em um Hospital de atendimento terciário na Cidade de Fortaleza/Ce.

Específicos

1. Conhecer o perfil sócio-demográfico de gestantes infectadas pelo HPV, em um Hospital atendimento terciário na Cidade de Fortaleza/Ce;
2. Descrever o comportamento sexual de gestantes infectadas pelo HPV, em um Hospital atendimento terciário na Cidade de Fortaleza/Ce;
3. Identificar os sinais e sintomas de DST de gestantes infectadas pelo HPV em um Hospital atendimento terciário na Cidade de Fortaleza/Ce;
4. Comparar as características sócio-demográfico, de comportamento sexual e de apresentação clínica entre gestantes HPV positivas e negativas.
5. Definir a prevalência dos subtipos de HPV de baixo risco (não oncogênicos) e de alto risco (oncogênicos) na população de gestantes.

2.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal e analítico no qual foram incluídas gestantes que buscaram atendimento no serviço de Pré-Natal do Ambulatório do Hospital Geral Dr. César Cals da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará de fevereiro a dezembro de 2004.

2.3 Amostra e seleção

Foi realizada uma amostragem temporal, considerando-se que da população estimada de gestantes atendida no ambulatório de pré natal do HGCC; no período de fevereiro a dezembro 2004 era de 600 gestante sendo incluídas todas (n=600) gestantes, independentes de estarem sintomáticas e da idade gestacional, que buscaram o serviço durante os meses de fevereiro a dezembro de 2004 para realizarem a primeira consulta de pré-natal.

Foram excluídas as gestantes em primeira consulta pré-natal que tivessem feito uso de antibióticos ou de qualquer substância química intravaginal nos últimos quinze dias antes da consulta e que informasse relações sexuais nos dois dias anteriores à consulta. Ao total (n=600), foram excluídas 51 gestantes, ficando com um 549 gestantes(n=549)

2.4 Variáveis e conceitos

Foram avaliadas variáveis relativas a condições sócio-demográficas, comportamentos sexual e clinica de DST.

- Considerou-se a **gestante positiva para HPV A** as que possuíam resultado laboratorial de captura híbrida (CH) II com registro de presença dos seguintes subtipos de vírus: 6,11,42,43,44 e para **HPV B** as que possuíam os vírus: 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 e 68.
- **Faixa Etária:** faixa de idade onde se situa a paciente, em anos completos.

- **Escolaridade:** grau de escolaridade (em séries cursadas), referido pela paciente, classificada em: analfabeta, primeiro grau incompleto, primeiro grau completo, segundo grau incompleto, segundo grau completo, e superior.
- **Renda Familiar:** Faixa de renda familiar onde se situa a paciente, (referido pela paciente), em salários mínimos por mês.
- **Situação Marital:** status conjugal, e classificado em união estável, solteira, separada e viúva (referido pela paciente) no período da coleta do exame
- **Raça/Cor:** raça ou cor auto-referida pela paciente, quando da aplicação do questionário.
- **Faixa etária da Primeira Relação Sexual:** faixa de idade onde se situava a paciente quando da primeira relação sexual, referida pela paciente.
- **Número de parceiros sexuais no último ano:** número de pessoas com quem manteve relações sexuais no período de 01 ano, contado retrospectivamente, a partir da data de aplicação do questionário, referido pela paciente.
- **Uso preservativo com parceiro fixo:** freqüência de utilização de condom com parceiro sexual único.
- **Uso preservativo com parceiro eventual:** freqüência de utilização de condom com parceiro sexual não fixo.
- **Corrimento:** presença ou não de história anterior (alguma vez na vida) de corrimento, referido pela paciente.
- **Dor pélvica /DIP:** presença ou não de história anterior (alguma vez na vida) de dor pélvica ou de doença inflamatória pélvica (DIP), referido pela paciente.
- **Parceiro com Corrimento:** presença ou não, de história anterior ou no momento atual, de corrimento uretral em alguma das pessoas com quem a paciente manteve relações sexuais (referido pela paciente).
- **Corrimento Vulvar:** presença, ao exame ginecológico, da variável, referido pelo médico examinador.
- **Conteúdo Vaginal Normal:** presença, ao exame ginecológico, da variável, referido pelo médico examinador.

- **Conteúdo Vaginal Anormal:** presença, ao exame, ginecológico, referido pelo médico examinador e classificado em: branco homogêneo, branco grumoso, cinza homogêneo, amarelado, esverdeado, ou outro (quando não enquadrado em nenhuma das classificações anteriores).
- **Muco cervical:** característica do muco cervical, ao exame ginecológico, referido pelo médico examinador e classificado em: normal, turvo ou purulento.
- **Úlcera de Colo:** presença, ao exame ginecológico, da variável, referido pelo médico examinador.
- **Eversão de Colo:** presença, ao exame ginecológico, da variável, referido pelo médico examinador.
- **Colo sangrante:** presença, ao exame ginecológico, da variável, referido pelo médico examinador.

2.5 Técnicas, testes e exames

Para coleta dos dados pessoais e de exame clínico foi utilizado questionário próprio (APÊNDICE A), contendo dados pessoais referidos e sinais/sintomas verificados pelo profissional que realizou a coleta de material vaginal.

Para coleta de material vaginal e de colo foram utilizados espéculos, espátulas de Ayre, escovas endocervicais, lâminas de vidro com ponta fosca, Kit para coleta de Captura híbrida II conforme recomendações da empresa DIGENE®. O diagnóstico da infecção foi baseado no laudo do exame de CH II para HPV fornecido pelo Laboratório Central do Estado do Ceará (LACEN).

Para CH II do material cérvico-vaginal (paredes vaginais, ectocérvice e endocérvice) com material colhido em tubo com solução conservadora utilizado o sistema de microplaca conforme procedimento descrito pela empresa DIGENE®.

O exame para CH II para HPV foi processado pela técnica de hibridização molecular associada a dos anticorpos monoclonais, que permite a detecção de 1pg/ml de DNA/HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus/célula. Tendo sido considerada positiva para HPV A as

mulheres que possuíram resultado da relação RLU/PCA igual ou superior a 1 e de forma semelhante para o HPV B, onde analisou-se a relação RLU/PCB.

2.6 Coleta de dados

Inicialmente, os respondentes foram orientados acerca dos objetivos do estudo e dos aspectos éticos envolvidos na pesquisa e solicitados a assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B). A seguir, foi realizada uma conversa/entrevista guiada pelo questionário descrito acima, por ocasião da primeira consulta de pré-natal, durante o atendimento normal no ambulatório. Após a conversa/entrevista, foi ofertado aos respondentes o exame ginecológico completo. Aquelas que aceitaram a realização do exame foram submetidas à coleta de material cérvico-vaginal que foi encaminhado para laboratório previamente determinado para proceder à análise.

2.7 Procedimentos e análise de dados

Os dados do estudo foram digitados pelo Epiinfo, versão 6.04d do Center for Disease Control and Prevention e analisados através do STATA™, versão 13.0, desenvolvido pela STATA Corporation, Texas, USA.

Análises univariadas entre a variável de HPV positivo e os fatores preditivos (variáveis sócio-econômico-demográficas, comportamentais, sinais e sintomas) foram realizadas no âmbito geral. Para a análise univariada foram empregados os testes de Pearson e Exato de Fisher (se Pearson não for adequado) para proporções e teste t (se paramétricas) e qui-quadrado (se não paramétricas) para variáveis contínuas. As variáveis que se mostraram significativas a $p < 0,05$ foram analisadas através de regressão logística, a fim de acessar seu efeito de forma independente.

2.8 Aspectos éticos

Este protocolo foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral Dr. César Cals, em Fortaleza.

Aos sujeitos do estudo foram garantidos o sigilo das informações e o anonimato, de acordo com as normas éticas da investigação científica. Os nomes dos entrevistados não foram relacionados aos questionários, ou ao resultado das captura híbrida, sendo estes identificados por códigos. As entrevistas e a coleta de material cervico-vaginal somente foram realizadas após esclarecimento dos mesmos e assinatura e/ou datiloscopia dos respondentes.

Foi solicitado o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B) a todas as participantes do estudo (conforme Resolução 196 /96 do CNS). As participantes menores de 18 anos desacompanhadas de seus responsáveis assinaram o termo de consentimento juntamente com uma testemunha.

Reconhecendo que poderia haver desconforto nos exames ginecológicos com espécuro, bem como poderia haver risco psicológico relacionado à natureza de algumas perguntas constantes no questionário, o mesmo foi aplicado em local adequado, por profissionais de saúde treinados e sempre que possível do mesmo sexo.

Todas as pacientes receberam orientação e aconselhamento relacionadas às DSTs, bem como ao receberem os resultados laboratoriais foram encaminhadas ao tratamento apropriado em instituição de saúde adequada.

3 RESULTADOS

A amostra caracterizou-se por possuir baixa renda (menos que 2 salários mínimos - 54,10%), escolaridade de 8 anos (42,08%), ser parda (59,38%) com idade variando entre 12 e 47 anos, com média de 25,89 anos (+/- 6,93). 79,6% informou viver em união estável, sendo que a idade da primeira relação sexual variou entre 11 e 37 anos, com média de 17,65 anos (+/- 3,91). Tendo o número de parceiros sexuais no último ano variado entre 1 e 4, com média de 2,12 (+/- 0,46).

A idade gestacional variou entre 6 e 39 semanas, com média de 20,34 (+/- 7,56), sendo que o número de partos esteve entre 0 e 7, com média de 1,02 (+/- 1,24), e o número de partos prematuros variou entre 0 e 2, com de média de 0,12 (+/- 0,14), e o de natimortos variou entre 0 e 1, com média de 0,004 (+/- 0,063). Já o numero de abortos espontâneos varia entre 0 e 6, com média de 0,36 (+/- 0,73) e o de abortos provocados variando entre 0 e 3, com média de 0,10 (+/- 0,37) (Tabela 01).

Tabela 1 – Dados em relação ao perfil socioeconômico da população de estudo.
Fortaleza, Ce, 2006.

VARIAVEIS	N	%
Raça/cor (auto-referida)	549	100,00
Branca	120	21,86
Preta	49	8,93
Amarela	35	6,38
Parda	326	59,38
Indígena	6	1,09
Não respondeu	13	2,37
Situação marital	549	100,00
União estável	437	79,60
Solteiro	98	17,85
Separado	10	1,82
Viúvo	4	0,73
Escolaridade	549	100,00
Analfabeto	11	2,00
1º grau incompleto	98	17,85
1º grau completo	231	42,08
2º grau incompleto	200	36,43
Superior	8	1,46
Não respondeu	1	0,18
Renda familiar (em salários mínimos)	549	100,00
Menor que 2	297	54,10
De 2 a 4	213	38,80
De 5 a 10	32	5,83
Maior que 10	2	0,36
Não sabe	3	0,55
Não respondeu	2	0,36

A grande maioria (87,89%) das gestantes do estudo havia tido somente 01 parceiro sexual no último ano. Pode-se observar que apenas 5,65% da amostra informa sempre usar preservativo com parceiro fixo e 3,46% com parceiro eventual (Gráfico 01 e 02).

Gráfico 1- Distribuição da amostra de dados comportamentais em relação ao uso de preservativo, Fortaleza, Ce, 2006.

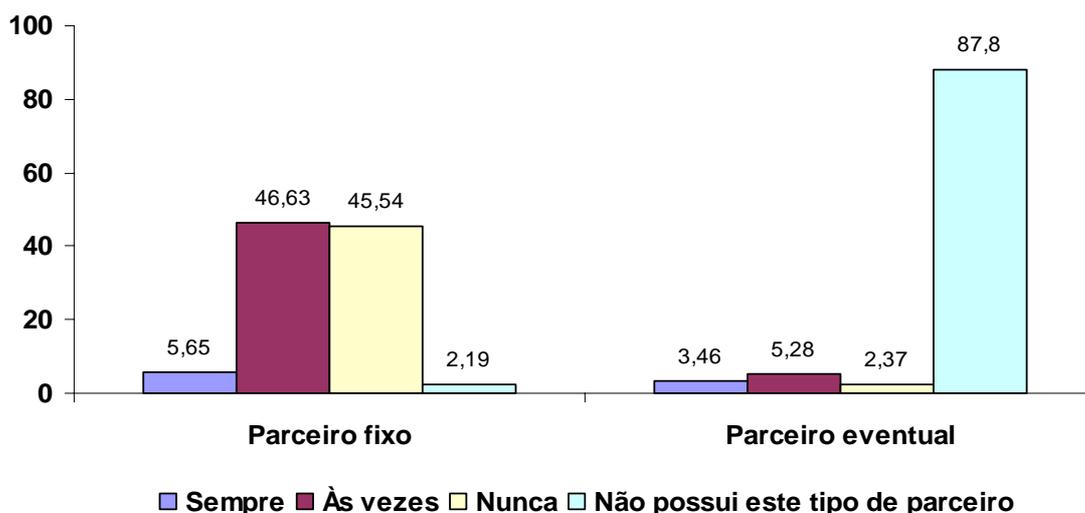
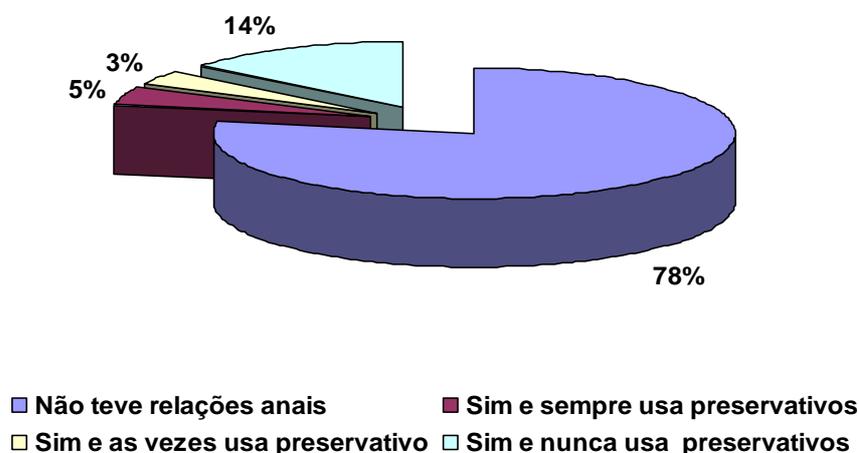


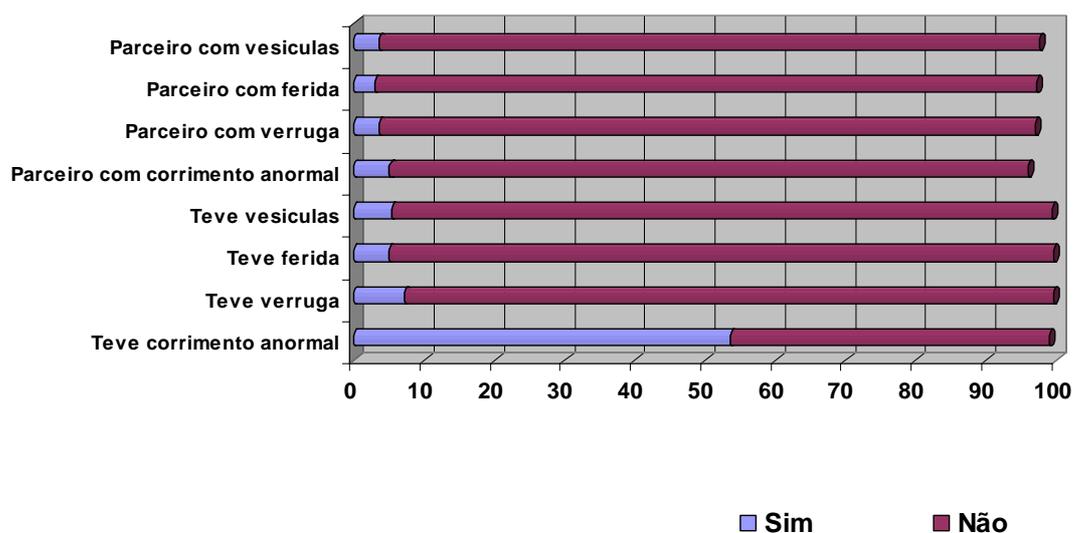
Gráfico 2 - Distribuição da amostra de dados comportamentais em relação ao uso de preservativo em relação sexual anal, Fortaleza, Ce, 2006.



A maioria das pacientes (53,55%) relata ter tido corrimento anormal e desconhecer outros sintomas nos últimos meses em si mesma e em seu parceiro. Pequena quantidade

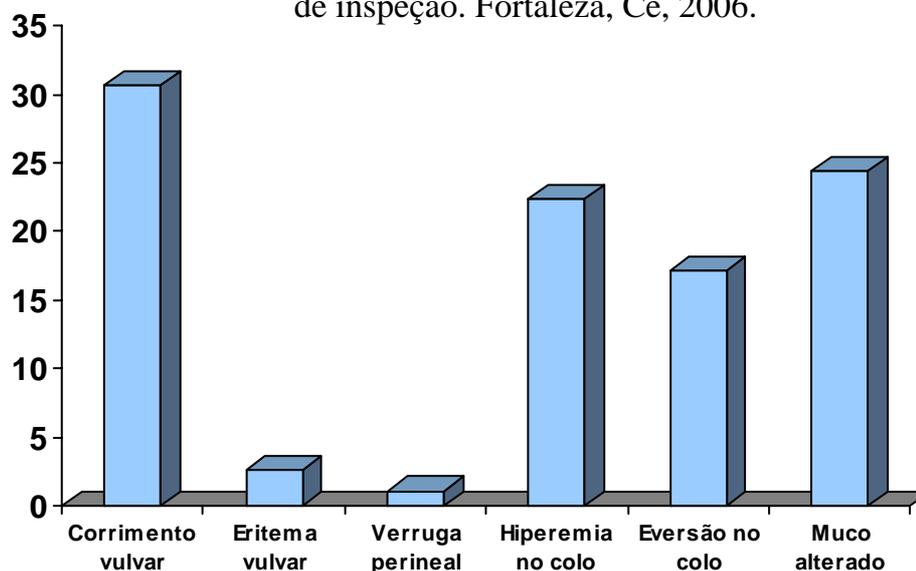
delas relata reconhecer indício de DST nos últimos meses em si mesma e no parceiro (Gráfico 03).

Gráfico 3 - Distribuição da amostra à presença de sinais e sintomas indicativos de DST em si ou no parceiro, Fortaleza, Ce, 2006.



Observou-se ao exame ginecológico que 30,70 % da amostra tiveram corrimento vulvar, 79,74% das mulheres possuíam alteração do conteúdo vaginal. Uma pequena percentagem, 1,9% de gestantes, tiveram verrugas vaginais, mácula rubra e eversão do colo uterino (Gráfico 04).

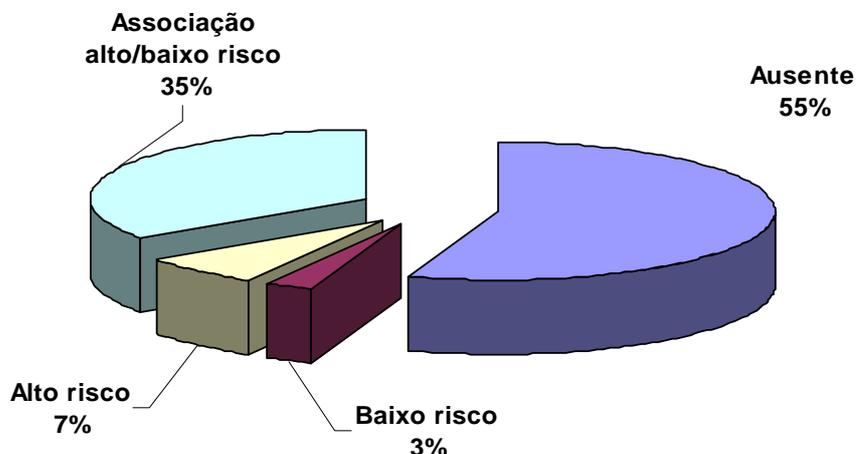
Gráfico 4 - Distribuição da amostra em relação aos achados ao exame ginecológico de inspeção. Fortaleza, Ce, 2006.



Observamos presença de HPV em 44,62% (245/549) com intervalo de confiança de 40,2 a 49,0 (Gráfico 05). A CH tipo II revelou que 2,73% das gestantes tinham HPV de baixo risco, 7,29% das gestantes tinham HPV de alto risco e 34,61% do total apresenta associação de HPV de alto e baixo risco, sendo a amostra caracterizada por parda, com união estável e primeiro grau completo, renda familiar menor que 2 salários mínimos, apresentar somente 1 parceiro no último ano e utilizar preservativos irregularmente.

O subgrupo com rastreamento positivo para HPV caracterizou-se por apresentar renda familiar menor que o subgrupo com sorologia negativa, além de apresentar maior frequência de união estável, que usam menos preservativos com parceiros eventuais e com mais antecedentes de eversão do colo. Quanto a escolaridade não houve diferença estatisticamente significativa.

Gráfico 5 - Distribuição da amostra em relação aos resultados da captura híbrida tipo II para HPV. Fortaleza, Ce, 2006



A distribuição da amostra após o teste de CH tipo II para HPV mostrou que um maior percentual das gestantes com teste positivo para HPV encontrava-se na faixa de idade de 30 anos, com associação estatisticamente significativa ($p = 0.00$) para este fator de risco (Tabela 06).

Das 549 gestantes, 304 tiveram ausência de HPV pela CH II, 15 gestantes positivas para HPV de baixo risco (grupo A), 40 gestantes para HPV alto risco (grupo B) e 190 gestantes para associação do grupo A e B.

Ao se analisar a presença de HPV observou-se que quando a escolaridade 45,45% das gestantes eram analfabetas, 36,47% das gestantes HPV positivas tinha união estável. (tabela 02).

A maioria das pacientes com menos de 20 anos foi negativa para HPV 75,49%, na faixa etária de 20 a 30 anos 56,55% foram negativas para HPV e 34,14% foram positivas para HPV de alto e baixo risco. No grupo de gestantes com 30 anos ou mais 40,13% foram negativas para HPV e 47,77% positivas para HPV de alto e baixo risco. Demonstrando um aumento da positividade do HPV concomitante com a idade.

Tabela 2 - Análise bivariada do resultado laboratorial de presença de HPV e perfil da amostra, Fortaleza, Ce, 2006.

VARIAVEL	AUSENCIA N(%)	BAIXO RISCO N(%)	ALTO RISCO N(%)	ASSOCIAÇÃO ALTO/BAIXO N(%)	VALOR DE P
Faixa etária	304 (55,37)	15 (2,74)	40 (7,30)	190 (34,61)	0,00
Menos de 20 anos (n=102)	77 (25,33)	03 (20,00)	06 (15,00)	16 (8,42)	
20 a 30 anos (n=290)	164 (53,95)	06 (40,00)	21 (52,50)	99 (52,11)	
30 anos ou mais (n=157)	63 (20,72)	6 (40,00)	13 (32,50)	75 (39,47)	
Escolaridade	304 (55,37)	15 (2,74)	40 (7,30)	190 (34,61)	0,97
Analfabeto (n= 11)	6 (1,98)	00 (0,00)	00 (0,00)	5 (2,63)	
1º grau incompleto (n= 98)	56 (18,48)	2 (13,33)	6 (15,00)	34 (17,89)	
1º grau completo (n= 230)	131 (43,23)	8 (53,33)	18 (45,00)	73 (38,42)	
2º grau incompleto (n=200)	105 (34,65)	5 (33,33)	15 (37,50)	75 (39,47)	
Superior (n=9)	6 (1,98)	00 (0,00)	1 (2,50)	2 (1,05)	
Não respondeu (n=1)	00 (0,00)	00 (0,00)	00 (0,00)	1 (0,53)	
Situação marital	304 (55,37)	15 (2,74)	40 (7,30)	190 (34,61)	0,31
União estável (n= 436)	238 (78,55)	9 (60,00)	30 (75,00)	159 (83,68)	
Solteiro (n= 98)	56 (18,48)	5 (33,33)	9 (22,50)	28 (14,74)	
Separado (10)	7 (2,31)	1 (6,67)	0 (0,00)	2 (1,05)	
Viúvo (n= 5)	3 (0,06)	00 (0,00)	1 (2,50)	1 (0,53)	
Renda familiar	304 (55,37)	15 (2,74)	40 (7,30)	190 (34,61)	0,00
Menor que 2 salários mínimos (n= 297)	194 (65,32)	8 (2,69)	16 (5,39)	79 (26,60)	
De 2 a 4 salários mínimos (n= 213)	90 (42,25)	7 (3,29)	22 (10,33)	94 (44,13)	
De 5 a 10 salários mínimos (n=32)	14 (43,75)	00 (0,00)	2 (6,25)	16 (50,00)	
Maior que 10 salários mínimos (n=2)	00 (0,00)	00 (0,00)	00 (0,00)	2 (100,00)	
Não sabe (n= 3)	3 (100,00)	00 (0,00)	00 (0,00)	00 (0,00)	
Não respondeu (n= 3)	3 (100,00)	00 (0,00)	00 (0,00)	00 (0,00)	
Raça	304 (55,37)	15 (2,73)	40 (7,29)	190 (34,61)	0,00
Branca (n= 120)	78(65,00)	0(0,00)	8(6,67)	34(28,33)	
Preta (n= 49)	32(65,31)	0(0,00)	6(12,24)	11(22,41)	
Amarela (n= 35)	28(80,00)	0(0,00)	1(2,86)	6(17,14)	
Parda (n= 325)	152(46,77)	14(4,31)	24(7,38)	135(41,54)	
Indígena (n= 6)	1(16,67)	0(0,00)	1(16,67)	4(66,67)	
Não respondeu (n= 14)	13(92,86)	1(7,14)	0(0,00)	0(0,00)	

Tabela 3 – Análise bivariada do resultado laboratorial de presença de HPV e história gestacional, Fortaleza, Ce, 2006.

VARIAVEL	AUSENCIA N(%)	BAIXO RISCO N(%)	ALTO RISCO N(%)	ASSOCIAÇÃO ALTO/BAIXO N(%)	VALOR DE P
Numero de gestações na vida	304 (55,37)	15 (2,73)	40 (7,29)	190 (34,61)	0,71
1 (n= 6)	6 (100,00)	00 (0,00)	00 (0,00)	00 (0,00)	
2 (n= 189)	113 (59,79)	6 (3,17)	15 (7,94)	55 (29,10)	
3 (n= 122)	65 (53,28)	3 (2,46)	9 (7,38)	45 (36,89)	
4 (n= 121)	64 (52,89)	2 (1,65)	8 (6,61)	47 (38,84)	
5 (n= 48)	22 (45,83)	2 (4,17)	3 (6,25)	21 (43,75)	
Mais de 5 (n= 63)	34 (53,97)	2 (3,17)	5 (7,94)	22 (34,92)	
Idade gestacional	304 (55,37)	15 (2,74)	40 (7,30)	190 (34,61)	0,00
Menos de 12 Semanas (n= 83)	26(31,33)	1(1,20)	8(9,64)	48(57,83)	
12 a 20 semanas (n= 214)	130 (60,75)	7(3,27)	15(7,01)	62(28,97)	
21a 28 semanas (n= 160)	95(59,38)	5(3,13)	7(4,38)	53(33,13)	
28 a 37 semanas (n= 77)	44(57,14)	2(2,60)	9(11,69)	22(28,57)	
Mais que 37 semanas (n= 15)	9(60,00)	0(0,00)	1(6,67)	5(33,33)	
Idade Gestacional	304 (55,37)	15 (2,74)	40 (7,30)	190 (34,61)	0,52
1ª metade (n= 297)	156(52,53)	8(2,69)	23(7,74)	111(37,25)	
2ª metade (n= 252)	147(58,57)(7(2,78)	17(6,75)	80(31,74)	

Quanto ao número de gestação 100 % das pacientes que estavam na primeira gestação tiveram resultados negativos para HPV, sem significância estatística. As pacientes com idade gestacional abaixo de 12 semanas eram positivas para HPV de baixo e alto risco, 53,83%. Entre 12 e 20 semanas a maioria delas (60,75%) encontra-se com pesquisa para HPV negativa. Quanto classificou-se somente 1ª e 2ª semana da gestação, observou-se que na 1ª metade da gestação apresentou uma prevalência de 47,47% das pacientes e na 2ª metade 41,27%. (tabela 3)

Na Tabela 4 estão descritos os dados referentes à presença de HPV relacionando a sexualidade. Das 549 gestantes, 304 (55,37) tiveram CH negativa para HPV. 15 (2,73%) foram positivas para HPV de baixo risco e 40 (7,29%) para HPV de alto risco. Quanto a faixa etária da primeira relação sexual a grande maioria das gestantes HPV positivas tiveram a primeira relação dos 20 a 30 anos relação estatisticamente significativa.

Das 122 gestantes que pratica o coito anal. 78 (63,93%) nunca usa preservativo, destas 35 (44,87%) foram negativas para HPV, 4 (5,19%) para HPV de baixo risco e 10 (12,99%) para HPV de alto risco e 29 (37,66%) de associação A e B. O histórico de números de parceiros sexual foi significativamente mais frequente HPV positiva entre as gestantes que tiveram dois parceiros. Nos relatos de uso de preservativo com parceiro fixo a frequência de HPV positiva foi maior no grupo que nunca usava preservativo. O uso de preservativo nas relações sexuais com parceiro eventual não foi significativo.

Das 294 gestantes que tiveram corrimento anormal. 12 (4,08%) tiveram CH positiva para HPV de baixo risco, 31 (10,54%) para HPV de alto risco e 126 (42,86%). Das gestantes que relataram ter dito verruga a grande maioria (51,28%) foram negativas para HPV. Das que relataram parceiro ter tido verrugas 55% delas tiveram CH positiva para HPV.

Tabela 4 - Análise bivariada do resultado laboratorial de presença de HPV e variáveis relativas ao comportamento sexual, Fortaleza, Ce, 2006.

VARIAVEL	AUSENCIA N(%)	BAIXO RISCO N(%)	ALTO RISCO N(%)	ASSOCIAÇÃO ALTO/BAIXO N(%)	VALOR DE P
Faixa etária da primeira relação sexual	304 (55,37)	15 (2,73)	40 (7,29)	190 (34,61)	0,02
Menos de 20 anos (n= 426)	248 (58,22)	13 (3,05)	28 (6,57)	137 (32,16)	
20 a 30 anos (n= 113)	55 (48,67)	02 (1,71)	11 (9,73)	45 (39,82)	
30 a 40 anos (n= 10)	01 (10,00)	00 (0,00)	01 (10,00)	08 (80,00)	
Relações anais nos últimos 12 meses	304 (55,37)	15 (2,73)	40 (7,29)	190 (34,61)	0,02
Não teve relações anais (n= 427)	241 (56,44)	08 (1,87)	26 (6,09)	152 (35,60)	
Sim e sempre usa preservativos (n= 25)	18 (72,00)	01 (4,00)	01 (4,00)	5 (20,00)	
Sim e as vezes usa preservativo (n= 19)	10 (52,63)	02 (10,53)	03 (15,79)	4 (21,05)	
Sim e nunca usa preservativos (n= 78)	35 (44,87)	04 (5,19)	10 (12,99)	29 (37,66)	
Parceiros sexuais no ultimo ano	304 (55,37)	15 (2,73)	40 (7,29)	190 (34,61)	0,04
1 (n= 19)	8 (42,11)	00 (0,00)	01 (5,26)	10 (52,63)	
2 (n= 450)	240 (53,33)	11 (2,44)	37 (8,22)	162 (36,00)	
3 (n= 69)	50 (72,46)	03 (4,35)	02 (2,90)	14 (20,29)	
4 (n= 11)	6 (54,55)	01 (9,70)	00 (0,00)	04 (36,36)	
Uso preservativo com parceiro <u>fixo</u>	304 (55,37)	15 (2,73)	40 (7,29)	190 (34,61)	0,00
Sempre (n= 31)	17 (54,84)	00 (0,00)	03 (9,68)	11 (35,48)	
Às vezes (n= 256)	160 (62,50)	10 (3,92)	10 (3,92)	76 (29,69)	
Nunca (n= 250)	122 (48,80)	04 (1,60)	25 (10,00)	99 (39,60)	
Não tem parceiro fixo (n= 13)	05 (38,46)	01 (7,60)	02 (15,35)	05 (38,40)	
Uso preservativo com parceiro <u>eventual</u>	304 (55,37)	15 (2,73)	40 (7,29)	190 (34,61)	0,09
Não tem parceiro eventual (n= 481)	254 (52,81)	12 (2,49)	36 (7,48)	179 (37,21)	
Sempre (n= 19)	15 (78,95)	00 (0,00)	01 (5,26)	03 (15,79)	
Às vezes (n= 29)	20 (68,97)	02 (6,90)	01 (3,45)	06 (20,69)	
Nunca (n= 13)	09 (69,23)	01 (7,69)	02 (15,38)	01 (7,69)	
Ignorado (n= 7)	06 (85,71)	00 (0,00)	00 (0,00)	01 (14,26)	
Ter tido corrimento anormal (n= 294)	125 (42,54)	12 (4,08)	31 (10,54)	126 (42,86)	0,00
Ter tido verruga (n= 39)	20 (51,28)	02 (5,13)	01 (2,56)	16 (41,03)	0,62
Parceiro ter tido verruga (n= 20)	09 (45,00)	02 (10,00)	00 (0,00)	09 (45,00)	0,01

Tabela 5- Análise bivariada do resultado laboratorial de presença ou ausência de HPV e variáveis com significância estatística, Fortaleza, Ce, 2006.

Variáveis	Ausência de HPV	Presença de HPV	Valor de P
Faixa etária	304 (55,37)	245 (44,63)	0,000
Menos de 20 anos (N=102)	77 (75,49)	25 (10,16)	
De 20 a 30 anos (N= 290)	163 (53,80)	127 (51,63)	
De 30 ou mais anos (N= 157)	64 (40,13)	94 (38,21)	
Renda Familiar	304 (55,37)	245 (44,63)	0,000
Menor de 2 salários mínimos (N=297)	194 (64,03)	103 (41,87)	
De 2 a 4 salários mínimos (N=213)	90 (29,70)	123(50,00)	
De 5 a 10 salários mínimos (N=32)	14 (4,62)	18(7,32)	
Maior de 10 salários mínimos (N=2)	00 (0,00)	2 (0,81)	
Não sabe (N=3)	3 (0,99)	3 (0,55)	
Não responderam (N=3)	2(0,66)	00(00)	
Raça	304 (55,37)	245 (44,63)	0,00
Branca (n=120)	78 (25,74)	42 (17,07)	
Preta (n=49)	32 (10,56)	17 (6,91)	
Amarela (n=35)	28 (9,25)	7 (2,85)	
Parda (n=325)	152 (50,17)	174 (70,73)	
Indígena (n=6)	1 (0,33)	5 (2,03)	
Não responderam (n=14)	12 (3,96)	1 (0,41)	
Idade Gestacional	304 (55,37)	245 (44,63)	0,000
Menos de 12 Semanas (n= 83)	26 (8,58)	58 (23,58)	
12 a 20 semanas (n= 214)	130 (42,90)	84 (34,15)	
21a 28 semanas (n= 160)	95 (31,35)	65 (26,42)	
28 a 37 semanas (n= 77)	44 (14,52)	33 (13,41)	
Faixa etária da primeira relação sexual	304 (55,37)	245 (44,63)	0,003
Menos de 20 anos (n= 426)	248 (81,85)	179 (72,65)	
20 a 30 anos (n= 113)	55 (18,09)	58 (23,67)	
30 a 40 anos (n= 10)	1 (0,33)	9 (3,67)	
Relações anais nos últimos 12 meses	304 (55,37)	245 (44,63)	0,02
Não teve relações anais (n= 427)	241 (79,54)	186 (75,91)	

Sim e sempre usa preservativos (n= 25)	18 (5,94)	7 (2,85)	
Sim e as vezes usa preservativo (n= 19)	10 (3,30)	9 (3,67)	
Sim e nunca usa preservativos (n= 78)	34 (11,22)	43 (16,92)	
Parceiros sexuais no ultimo ano	304 (55,37)	245 (44,63)	0,04
1 (n= 19)	8 (2,64)	11 (4,49)	
2 (n= 450)	240 (79,21)	210 (85,71)	
3 (n= 69)	50 (16,50)	19 (7,75)	
4 (n= 11)	5 (1,65)	5 (2,05)	
Uso preservativo com parceiro <u>fixo</u>	304 (55,37)	245 (44,63)	0,00
Sempre (n= 31)	17 (5,61)	14 (5,73)	
Às vezes (n= 256)	160 (52,81)	95 (38,77)	
Nunca (n= 250)	122 (40,26)	128 (52,24)	
Não tem parceiro fixo (n= 13)	4 (1,32)	8 (3,26)	
Ter tido corrimento anormal (n= 294)	125 (41,25)	161 (65,71)	0,00
Parceiro ter tido verruga (n= 20)	9 (2,97)	11 (44,89)	0,01

Os achados indicam risco acrescido para HPV entre gestantes que apresentam dor pélvica (8.40), eversão de colo (6.22), hiperemia de colo (2.61) e que informam uso de preservativo com parceiro fixo (1.55).

Tabela 6 - Razão de chances (OR) após regressão logística das variáveis que se mostraram estatisticamente diferentes entre os grupos do estudo, considerando risco para HPV. Fortaleza, Ce, 2006.

VARIAVEL	OR	IC (95%)	VALOR DE P
Dor pélvica	8.40	3.84-18.36	< 0,001
Eversão do colo	6.22	2.64-14.65	< 0,001
Hiperemia de colo	2.61	1.41-4.82	0,002
Uso de preservativo com parceiro fixo	1.55	1.11-2.17	0,010
Renda familiar	1.44	1.12-1.85	0,004
Uso de preservativo com parceiro eventual	0.75	0.58-0.97	0,028

4 DISCUSSÃO

Vários estudos avaliaram a prevalência da infecção pelo HPV em mulheres grávidas. Contudo, o quadro geral das taxas de infecção pelo HPV na gestação apresentado na literatura médica é inconsistente, variando de 5% a 50% (TENTI et al, 1999; KEMP et al., 1992)

Encontrou-se a prevalência de 2,70% para o grupo A (subtipos 6,11,42,43,44), para o grupo B (subtipos 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 e 68) 7,21% e para associação A e B uma prevalência de 35,4%. Uma prevalência para HPV de 45,05% podemos comparar com a variação da faixa da literatura conforme estudos de Murta et al. (1998)

Estudo conduzido por Barros (2006) incidência do HPV no trato genital inferior foi de 27%. A genotipagem molecular revelou material genético viral de alto risco representado por HPV: 16, 33, 51, 58, 66, 1839, em 28,5% dos casos, enquanto que os de baixo risco oncogênicos foram HPV: 6b, 11, 53, 61 e CP141 e incidiram em 40%. Os demais 31,5% foram representados pelo tipo indeterminado, que incluem vírus de alto e de baixo risco. Saliente-se que esse tipo indeterminado pode ser encontrado isoladamente ou associado a outros tipos de vírus, comparando aos achados, a prevalência de indeterminados (associação A e B). Deste estudo assemelha-se ao citado anteriormente, 35,4% ;já em relação a genotipagem viral de alto e baixo risco prevalência encontrada foi discordante,alto risco 7,21% e baixo risco 2,70 %

Os fatores coexistentes que favorecem a persistência da infecção pelo HPV, dentre os quais, o antecedente de múltiplos parceiros sexuais (ARENDS et al., 1998). Dilner et. Al (1996), o fator de risco mais importante parece ser a mudança de parceiro sexual, pois o risco de soro conversão aumenta de 4% para até 32% em relação a cada parceiro mudado. O tempo de permanência menor que oito meses com determinado parceiro aumenta mais ainda este risco (WINER et al., 2003).

Referente ao início da atividade sexual a grande maioria as das gestantes iniciaram sua vida sexual com menos de 20anos,apresentando um prevalência pra HPV 72,76% correlacionando com as outras faixa etárias, há um diminuição da prevalência com o aumento da faixa etária. das gestantes que referiam ter dito dois parceiros durante um ano tiveram 85,77% de prevalência de HPV,sem significância estatística..O início precoce das relações sexuais (ARENDS et al., 1998) também foi relata por alguns autores com o fator coexistente. Além destes fatores, sobressaem-se ainda o baixo nível socioeconômico (O' MALLEY C et al.,

2006), As gestantes que declaram ter renda familiar de 2 a 4 salários mínimos apresentaram 50% delas foram positivas para HPV, diminuindo com inversamente em relação a renda, esse fato talvez possa ser explicado pelo fato das gestantes serem atendidas em um serviço público.

No que se refere à raça, das 325 gestantes que se afirmaram ser parda, 152 delas tiveram a CH para HPV tipo II negativo, (46,7%), com prevalência de 53,3%, distribuído 4,31% para HPV baixo risco; 7,38% para HPV alto risco e associação A e B de 41,54%. Das indígenas 16,67% delas tiveram resultado CH para HPV tipo II negativo, com uma prevalência de 16,67% para HPV de alto risco e de 66,67% para associação A e B, com significância estatística. ($p=0,00$), podemos entender essa prevalência alta nas gestantes indígenas pelo fato desse grupo terem assistência médica própria, só sendo referenciada para outros serviços quando apresentam alguma alteração.

O único achado consistente e correlacionado aos dados de nosso estudo quando comparado a outros estudos de prevalência da infecção pelo HPV na gestação é representado pelo declínio significativo desta à medida que a idade materna aumenta (Fife et al 1999 & Murta et al 2001) Estudos que estratificaram a idade materna para a identificação de possíveis diferenças da incidência desta infecção de acordo com a faixa etária, observaram taxas de detecção do vírus variando de 19% a 40% no grupo de gestantes jovens (idade inferior a 25 anos) em oposição à taxa de 10% a 20% no grupo de gestantes com idade superior a 25 anos 38,45,67,71,130. Este mesmo padrão foi observado no grupo controle (pacientes não-grávidas) destes estudos. Este mesmo padrão semelhante foi encontrado no nosso estudo, onde as gestantes com faixa etária de 20 a 30 obtiveram a prevalência elevada em relação a de maior faixa etária

Muñoz et al., (2002) relatam a multiparidade com fator importante na determinação da prevalência de HPV. Gopalkrishna et al. (2002) demonstraram uma maior frequência da infecção pelo vírus com o aumento do número de gravidezes na Índia e justificaram este achado pelo casamento em idade mais jovem das mulheres naquele país e pelo alto número de gravidezes, que na sua maioria são prenhez subsequentes, sem intervalo de tempo, facilitando a replicação do vírus com mais frequência e perpetuando a infecção.

A análise da multiparidade no nosso estudo não tem significância estatística, o grupo de gestantes que sobre saíram foram as que tiveram duas gestações com uma positividade para HPV de 30,89%.

Gopalkrishna et al. (2002) estudando 100 mulheres grávidas através da hibridização do DNA do HPV, encontraram positividade para a presença do HPV em 31 (50%) de 62 mulheres na segunda metade da gestação e em 13 (34,2%) das 38 mulheres grávidas com a idade gestacional menor que 20 semanas com nível de significância de $P < 0,02$.

Conforme Chang et al. (1999), em um estudo que incluiu 108 mulheres grávidas com uso de hibridização do DNA-HPV, encontraram positividade para DNA-HPV em 4 (7,7%) de 52 gestantes no primeiro trimestre, em duas (2%) de 101 no segundo trimestre e em 7 (5,8%) de 121 no terceiro trimestre. Murta et al., (1998) com estudo de 93 mulheres grávidas com sinais citológicos de infecção por HPV, demonstraram que 49 (52,7%) estavam na primeira metade da gestação e 44 (47,3%) na segunda metade. Dados semelhantes aos nossos, onde se encontrou uma prevalência ligeiramente maior na primeira metade (47,47%) versus (41,27%) na segunda metade, sem significância estatística.

Por outro lado, de Roda Husman et al. (1995) estudando a prevalência de HPV com o uso de um método semiquantitativo por PCR de detecção do HPV 16/18 em mulheres gestantes com citologia normal, demonstraram que não houve diferença estatística de achados entre a primeira metade e a segunda metade da gestação. Entretanto, na primeira metade da gestação foi encontrado maior número de cópias virais em relação à segunda metade. Nas 58 pacientes com menos de 12 semanas de gestação (23,2% positivas), de 58 mulheres entre 12 a 20 semanas (34%), de 65 mulheres entre 21 a 28 semanas (26%), entre 28 a 37 semanas (13,2%) e naquelas com mais de 37 semanas, 9 mulheres, (3,6%); com diferença estatisticamente significativa.

Em relação ao número de gravidezes, há um conflito entre os resultados observados que pode estar relacionado a diferentes fatores que incluem a escolha do método utilizado para a detecção do vírus, diferenças nos fatores de risco (tabagismo, promiscuidade, baixo nível sócio-econômico, associação a outras doenças sexualmente transmissíveis, antecedentes de displasia cervical ou de verrugas genitais).

Hildesheim et al (2001) afirma que estudos epidemiológicos sobre HPV têm limitações metodológicas, que tornam desconhecido o efeito dos preservativos na prevenção da infecção pelo HPV. Embora poucos estudos sobre HPV genital e uso mostraram um efeito protetor, a maioria dos estudos sobre a infecção pelo HPV genital e uso de condom não mostraram um efeito protetor. Na pesquisa tivemos a preocupação de investigar não só o uso mais também a

frequência desse do uso, com parceiro fixo e eventual, somente 5,65% das gestantes afirmaram usar preservativo sempre com parceiros fixos, neste grupo a prevalência de HPV foi 5,69%, comparando com 52,03% das gestantes que relataram nunca o uso de preservativo com parceiro fixo. 87,80% das gestantes afirmaram não ter parceiros eventuais, 42,02% das mulheres que tem parceiro eventual só usam preservativo às vezes. A prevalência de HPV bem maior nas gestantes que afirmaram não ter parceiro eventual.(92,68%)

A presença de DST durante a gestação é preocupante em função dos possíveis efeitos adversos sobre o binômio mãe-feto. As alterações fisiológicas da gravidez podem dificultar o diagnóstico da paciente, assim como a presença do feto pode limitar o tratamento.

Arnheim et al (2005) relatam que provavelmente outras doenças sexualmente transmissíveis possam agir como co-fatores independentes que contribuem para a persistência do HPV. O grupo de gestantes que relatou ter tido corrimento anormal a prevalência de HPV foi 68,70% ,outro dado da pesquisa que parece não comungar com os relatos de (ARNHEIM et al ,2005) é parceiro sexual ter tido vesículas ou verrugas ,para ambos a prevalência de HPV foi maior nos que não apresentaram nenhum dois sinais de DST. Podemos pensar em um provável explicação que quando o parceiro sexual tem alguma lesão ou historia de DST, usam o preservativo.

Na população analisada encontramos como fatores de risco a raça (parda), na anamnese ter tido vesículas genitais, uso de preservativos com parceiro eventual e ao exame físico apresentar eversão do colo. Os achados indicam risco acrescido para HPV entre gestantes que apresentam dor pélvica (8.40),podemos associar esse fato com a co-infecção comum nas DST principalmente com Chlamidia tracomatis. Eversão de colo (6.22) e hiperemia de colo (2.61) o vírus do HPV teria maior penetrabilidade pelo agressão já existente no epitélio do colo, e que informam uso de preservativo com parceiro fixo (1.55).

Parece razoável supor que estes resultados constituam uma importante contribuição à assistência pré-natal, alertando para a inclusão de alguns questionamentos comportamentais e sócio-demográficos nas consultas, assim como para realizar uma busca ativa de algumas infecções cérvico-vaginais, como a infecção por HPV, durante a gestação.

Por outro lado, a gestação é o período no qual a mulher frequentemente busca assistência médica, constituindo, portanto, uma oportunidade de diagnóstico, tratamento e

orientação sobre as DST, em geral. A questão da época apropriada para o rastreamento pré-natal continua indeterminada, mas há que se usar do bom senso, respeitando as dificuldades do nosso meio onde as pacientes iniciam pré-natal tardiamente, e considerar sempre a coleta na primeira oportunidade, ou seja, primeira consulta..

Para isso, não é aceitável nos limitarmos apenas ao exame citológico tradicional, mas recorrer ao auxílio de exames laboratoriais mais específicos. É provável que a pesquisa rotineira das infecções genitais, atualmente não realizada na maioria dos serviços, servirá de subsídio para futuras pesquisas, esclarecendo o seu real papel sobre a evolução da gravidez.

5 CONCLUSÕES

1. A prevalência de infecção genital por HPV nas gestantes atendidas no Hospital Geral César Cals foi de 44,62%.

2. A gestante HPV positiva caracterizou-se por ser parda, na faixa etária acima de 20 a 30 anos, com história de união estável e baixa escolaridade.

3. As gestantes HPV positivas negaram: relação anal nos últimos 12 meses, uso de preservativo com parceiros fixos e ter parceiro eventual; informaram que parceiro não possuir verrugas ou vesículas

4. Os principais sinais e sintomas das gestantes HPV positivas foram corrimento vaginal anormal e não apresentavam vesícula, úlcera ou verruga na vulva e/ou colo, e também não possuíam colo sangrante.

5. A proporção de gestantes positiva e negativas para HPV, foram semelhantes na maioria das variáveis, exceto: renda familiar, uso de preservativos com parceiro fixo, presença de corrimento anormal, dor pélvica, eversão e hiperemia do colo.

6. A prevalência de HPV de baixo risco foi de: 2,73% e de alto risco 7,29% da associação alto e baixo risco de 34,61%

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACLADIOUS, N.N.; SUTTON, C.; MANDAL, D.; HOPKINS, R.; ZAKLAMA, M.; KITCHENER, H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Int. J. Cancer* , v. 98, n. 3, p. 435-9, 2002.
2. ARENDS, M J;BUCKLEY, C H;WELLS, M ,Aetiology Pathogenesis,and Pathology of cervical neoplasia ,*J clin Phathol*,51(2) feb 96-103,1998
3. ARNHEIM L, DILLNER J, SANJEEVI CB. A population-based cohort study of KIR genes and genotypes in relation to cervical intraepithelial neoplasia. *Tissue Antigens*, 65(3): 252-9, 2005.
4. AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R. *Dermatologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
5. BRYAN, J.T.; STOLER, M.H.; TYRING, S.K.; McCLOWRY, T.; FIFE, K.H.; BROWN, D.R. High-grade dysplasia in genital warts from two patients infected with the human immunodeficiency virus. *J. Med. Virol.*, v. 54, n. 1, p. 69-73, 1998.
6. BARROS, L. D. F. *Genital infection with Human Papilloma Virus (HPV) in adolescents: biomolecular diagnosis*. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, vol.28, n. 11, ISSN 0100-7203,2006.
7. CAMARGOS, A.F.; HUGO, M. V. *Ginecologia ambulatorial*. Belo Horizonte: Coopamed, 2001.
8. CAMPOS RR, MELO VH, DEL CASTILHO DM, NOGUEIRA CPF. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet.*;27(5):248-56 2005.
9. CASTRO, T, M.P.G.; R. NETO, CÍCERO E.; SCALA, KRYSTHIANE A.; SCALA, WANESSA A. *Oral manifestations related to papillomavirus (hvp)*. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, , vol.70, n. 4, ISSN 0034-7299, 2004.
10. CARNE CA, DOCKERTY G. Genital warts: need to screen for coinfection. *BMJ*; 300:459, 1990.
11. CHANG, F. Role of papillomaviruses. *J. Clin. Pathol.*, v. 43, n. 3, p. 269-76, 1990.
12. CHANG-CLAUDE J, SCHNEIDER A, SMITH E, BLETNER M, WAHRENDORF J, TUREK L. Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV. *Gynecol Oncol*; 60:355-62, 1996.

13. CHAN, W.K.; KLOCK, G.; BERNARD, H.U. Progesterone and glucocorticoid response elements occur in the long control regions of several human papillomaviruses involved in anogenital neoplasia. *J Virol.*, 63:3261-269, 1989.
14. CORDEIRO, M.R.A. COSTA HLFF, ANDRADE RP, BRANDÃO VRA, SANTANA R.. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* , v. 27, n. 2, páginas 51-7 ,2005 .
15. DE RODA HUSMAN AM, WALBOOMERS JM, HOPMAN E, et al. HPV prevalence in cytomorphologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern. *J Med Virol*; 46:97-102,1995,.
16. DILLNER J, Primary Screening For Human Papillomavirus Infection. *Best Proct. Res Clin Obstet Gynecol*, 15(5) OCT 743-57, 2001
17. EPEL W, WORDA C, FRIGO P, ULM M, KUCERA E, CZERWENKA K. Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstet Gynecol*; 96(3):337-41, 2000.
18. FIFE KH, KATZ BP, BRIZENDINE EJ, BROWN DR. Cervical Human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *am j obstet gynecol* 180:1110-4; 1999
19. FITZPATRICK, T. B.; JOHNSON, R.A.; WOLFF, K. *Dermatologia – atlas e texto*. Rio de Janeiro: MC Grow Hill, 2002.
20. GIL, A.O. Análise crítica de associação do papilomavírus humano (HPV) e da proteína p53 no câncer de pênis. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 149p. 2003.
21. GONZALEZ SANCHEZ, J.L.; VILLALOBOS ROMAN, M.; RODRIGUEZ DE SANTIAGO, J.D.; JIMENEZ CORDERO, A. Factor masculino en la incidencia y persistencia de condiloma de cervix y neoplasia intraepitelial cervical. *Ginecol. Obstet. Mex.*, v. 59, n. 4, p. 335-40, 2004.
22. GOPALKRISHNA V, AggmWall N, Mzlhota VL, Kornte RV, Mohan VP, Mittal A, DAS BC. Chlamydia trachomatis and human papillomavirus infection in Indian woman with sexually transmitted diseases and cervical preneoplasia and neoplasia. *Clin Microbiol Infect.* V. 6, n. 2^a: 88-93, 2005
23. GOPALKRISHNA V, Murthy NS, Sharma JK, Roy M, Das DK, Luthra UK & Das BC. Increased human papillomavirus infection with the increasing number of pregnancies in Indian women. *J Infect Dis*; 171: 254-5. 1995
24. GUIDI, H.G.C. Estudo do parceiro masculino de casais infectados pelo vírus do papiloma humano: aspectos epidemiológicos e clínicos. Tese (Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 87 p 2004..
25. GUTMAN, L.T.; HERMAN-GIDDENS, M.E.; PHELPS, W.C. Transmission of human genital papillomavirus disease: comparison of data from adults and children. *Pediatrics*, v. 91, n. 1, p.31-8, 1993.

26. HILDESHEIM,A;SCHIFFMAN M;BROMLEY,C;;WACHOLDER S;HERRERRO,R;RODRIGUEZ A;BRATTI,M C ;SHERMAN,M E;SCARPIDIS,;LIN,Q Q;TERAI M;BROMLEY,R L;BUETOW,K;APPLE,RS;BURK,R D, Human Papillomavirus Type 16 Variant And Risk Of Cervical Cancer.J Natl. Cancer Inst.93 (4) Feb 21 315-8 2001
27. HIPPELÄINEN, M.; HIPPELÄINEN, M.; SAARIKOSKI, S.; SYRJANEN, K. Clinical course and prognostic factors of human papillomavirus infections in men. Sex. Transm. Dis., v. 21, n. 5, p. 272-9, 1999.
28. HORDING, U. et al. Human papillomavirus in vulvar squamous-cell carcinoma and in normal vulvar tissues: a search for a possible impact of HPV on vulvar cancer prognosis. Int. J. Cancer, 55: 394-6, 1993.
29. JACYNTHO, C.; ALMEIDA FILHO G.; MALDONADO, P. HPV - infecção genital feminina e masculina. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.
30. JORGE, J .P.N et al. Tratamento - abordagem no homem e na mulher. In: CARVALHO, J.J.M.; OYAKAWA, N. (Ed). I Consenso Brasileiro de HPV Papilomavírus Humano. São Paulo: BG Cultural, 2000.
31. KARLSSON,R.;JONSSON,M.;EDLUND,K.;EVANDER,M.;GUSTANSSON;A.;BÓ DÉ,E.;RYLANDER,E.;WADELL;G.Lifetime number of portners os the only inibjcdnent nsk factor for human papillomavirus infection:a populacion based study .Sex Transm DIS,V.22,n.2,p.119 – 27,1995.
32. KARLSSON R, JONSSON M, EDLUND K, et al. Lifetime ... Amsterdam; 2005--2006. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females. Am J Med ;102:3-8,1997.
33. KEMP E.A , M. HAKENEWERTH I., LAURNT,SL,GRANITT,PE;STOERKER,J. Human Papillomavirus Prevalence in Pregnancy .Obstetrics & Gynecology n.5 pt1;79:649-656.1992
Obstetricians Gynecologists, v.79, n.5 pt1;p.649-56,1992
34. KIVIAT NB, LEE SK, ADAM DE, WINER RL, HUGHES JP, Concurrent and sequential acquisition of. different genital human papillomavirus. types. J Infect Dis ; 182:1097-102. 2000
35. KOUTSKY, L.: Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med. 102:3-8, 1997 KOUTSKY, Acta Cytol;44:726–42. 2000.
36. KOUTSKY, L.: Epidemiology of human papillomavirus infection. Epidemiol Rev. 10:122-63, 1988
37. KREBS, H.B.; SCHNEIDER, V. Human pappilomavirus associated lesions of the penis: colposcopy, cytology and hstology. Obstet. Gynecol, v. 70, n. 21, p. 299, 1999.
38. LIAW, K. L.; SCHIFFMAN, M. H.; COPE, J. U.; GLASS, A. G.; MANOS, M. M.; SHERMAN, M. E.; BURK, R. D.; HILDESSHEIN, A. & LORINCZ, A. T. Update on recent clinical studies using HPV testing for screening and diagnosis of cervical neoplasia. CME J. Gynecol. Oncol., v.5, n. 6, p. 41-44, 2000.

39. MEISELS, A. Cytologic diagnosis of human papilloma-virus: influence of age and pregnancy stage. *Acta Cytol.*, v. 36, n. 4, p. 480-2, 1992.
40. MILLER, C.S.; JOHNSTONE, B.M. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a metaanalysis, 1982-1997. *Med. Oral.*, v. 91, n. 10, p. 622-35, 2001.
41. MORRISON, L.E. Relationship to HPV infection. *Gynecol. Oncol.*, v. 75, n. ??, p.41-46, 1999.
42. MURTA, E. F. C.SOUZA M.A.H;ADAD,S.J.;PIRES,R.A;MATTHES,A.G.Z. Influência da idade materna do período gestacional e do número de gestações na infecção pelo papilomavirus humano. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* , v. 20, n. 1, 33-5. 1998 .
43. MURTA, E.F.C.LOMBARDI;W.;BORGES,L.S;SOUZA,M.A.H.;ADAD,S.J. Frequência da infecção pelo papilomavírus humano em mulheres com ectopia cervical. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* , v. 21, n. 8, 447-449, 1999 .
44. MURTA, E. F. C. SOUZA M.A.H;ADAD,S.J.;ARAUJO JR,E Infecção pelo papilomavírus humano durante a gravidez: relação com achados citológicos. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* , v. 23, n. 6, 377-381, 2001 .
45. NICOLAU, S.M. Avaliação colposcópica, citológica e histopatológica peniana e uretral na infecção por papilomavírus humano. *Bol. Inform. Union*, v. 58, n. 2, p. 11, 2002.
46. NONNENMACHER, B.; BREITENBACH, V.; VILLA, L.L.; PROLLA, J.C.; BOZZETTI, M.C. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev. Saude Publica*, v. 36, n. 2, p. 95-100, 2002.
47. OKADA, M.M.K. et al. Epidemiologia e patogênese do papilomavírus humano (HPV). In: CARVALHO, J.J.M.; OYAKAWA, N. (Ed.). *I Consenso Brasileiro de HPV Papilomavírus Humano*. São Paulo: BG Cultural, 2000.
48. O'MALLEY C D;CLARKE,CA;PERKINS,C I. Medicoid Status And Stage At Diagnosis Of Cervical Cance.*Am J Public Health* 31,2006
49. PEREYRA,M;GILA,O;WROCLAWISKI.R.R.et al.Entendendo melhor a infecção pelo papilomavirus Humano. São Paulo, Artame.2003
50. PONTA, H.; KENNEDY, N.; SKROCH, P.; HYNES, N.E.; GRONER, B. The hormonal response region in the mouse mammary tumor virus long terminal repeat can be dissociated from the proviral promoter and has enhancer properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, v. 82, p.1020-4, 1985.
51. RAMA, C. H. et al . Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do papanicolaou em adolescentes e mulheres jovens. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 52, n. 1, p 46, 2006 .
52. SANTOS, A. L. F. DERCHAIN,S.F.N., CALVERT,E.B.,MARTINS, M.R., MARTINEZ, E.Z., Desempenho do exame colpocitológico com revisão por

diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico da neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 e 3. *Cad. Saúde Pública*, v. 19, n. 4, p., 2003 .

53. SAMPAIO, S.A.P.; RIVITTI, E.A. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas, 2001.
54. SCHNEIDER A, HOTZ M, GISSMANN L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J.Cancer* 40:198-201; 1987.
55. SCHOELL, W.M.; JANICEK, M.F.; MIRHASHEMI, R. Epidemiology and biology of cervical cancer. *Semin. Surg. Oncol.*, v. 16, n. 11, p. 203-11, 1999.
56. SMITH EM, RITCHIE JM, YANKOWITZ J, SWARNAVEL S, WANG D, HAUGEN TH, TUREK LP. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis* 31:57-62; 2004
57. STEVENS, S. C. et al. The Prevalence of genital human papillomavirus infections in abused and nonabused preadolescent Girls. *Pediatrics*, v. 104, n. 4, p. 645-649, 2000.
58. TAVARES RR, PASSOS MRL, CAVALCANTI SMB, PINHEIRO VMS, RUBINSTEIN I. Condiloma genital em homens e soropositividade para HIV. *DST-J Bras Doenças sexualmente transmissíveis*; 12(1):4-27 2000.
59. SYRJANEN, S.; PURANEN, M. *Rev Oral Biol Med* 11 (2): 259,2000.
60. TENTI P, ZAPPATORE R, MIGLIORA P, SPINILLO A, BELLONI C, CARNEVALI L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infection. *Obstet Gynecol* 93:475-9; 1999.
61. VOOG E, BOLMSTEDT A, OLOFSSON S,RYD,W. LOWHAGEN G-B. Human papillomavirus infection among woman attending an STD. clinic correlated to reason for attending, presence of clinical signs, concomitant infections and abnormal cytology. *Acto Derm Venercol* .v.75,n.1,p: 75-8,1995.
62. WINER,R L: LEE SK;HUGUES S,JP ADAM,DE KIAVIAT,NB;KOUSTKY,LA. Genital Human Papillomavirus Infecttion Incidence And Riscck Factores In A Chort Of Female University Students,*Am J Epidemid* 157(3) feb (1) 218-26,2003.

7 APENDICES

Apêndice a - *QUESTIONÁRIO PARA GESTANTES*

Nº DA GESTANTE NO ESTUDO:

1. DADOS PESSOAIS

1. Idade em anos	2. Escolaridade	3. Renda familiar (em salários mínimos)	4. Situação marital (auto-referida)	5. Raça/cor
1- nenhuma		1- união estável		
2- de 1ª a 4ª série		2- solteiro		1- branca
3- de 5ª a 8ª série		3- separado		2- preta
4- 2º grau		4- viúva		3- amarela
5- superior		9- não respondeu		4- parda
		1- menor que 2		
		2- de 2 a 4		
		3- de 5 a 10		
		4- maior que 10		

2. DADOS COMPORTAMENTAIS

1. Idade da primeira relação sexual(em anos)	2. Nº de parceiros nos últimos 12 meses	3. Usa preservativo com parceiro <u>fixo</u>	4. Usa preservativo com parceiro(s) <u>eventual(is)</u>
	1- nenhum	1- sempre	1- não tem parceiro eventual
	2- só um	2- às vezes	2- sempre
	3- dois a cinco	3- nunca	3- às vezes
	4- mais de cinco	4- não tem parceiro fixo	4- nunca
	9- não respondeu		9- ignorado

5. Teve relações anais ?

(nos últimos 12 meses)

- 1- não teve relações anais
- 2- sim e sempre usa preservativo
- 3- sim e às vezes usa preservativo
- 4- sim e nunca usa preservativo

6. Usa ou já usou

droga injetável ?

- 1- sim
- 2- não

Já teve alguma vez na vida:

1. INFORMAÇÕES OBSTÉTRICAS

- 1- Idade gestacional (em semanas)
- 2- Gesta 3- Para 4- Prematuros 5- Natimortos 6- Aborto(s) espontâneo(s)
- 7- Aborto(s) provocado(s)

4. EXAME GINECO-OBSTÉTRICO/COLETA DE MATERIAL

VULVA

- 1- Corrimento 2- Úlcera(s) 3- Verruga(s) 4- Vesículas 5- Hemorragia 6- Edema
7- Eritema

PERÍNEO**ÂNUS**

- 8- Úlcera(s) 9- Verruga(s) 10- Vesícula(s) 11- Úlcera(s) 12- Verruga(s)
13- Vesícula(s)

REGIÃO INGUINAL:

- 14- Linfadenopatia ou linfadenomegalia

VAGINA**Conteúdo vaginal**

- 15- Normal 16- Branco homogêneo 17- Branco grumoso 18- Cinza homogêneo
19- Amarelado 20- Esverdeado 21- Outra(s)
- 22- Úlcera(s) 23- Verruga(s) 24- Vesícula(s) 25- pH>4,5 26- pH<4,0 27- KOH positivo

COLO UTERINO

- 28- Muco normal 29- Muco turvo 30- Mucopus 31- Úlcera(s) 32- Vesícula(s)

Apêndice B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TÍTULO DO ESTUDO****PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO GENITAL POR HPV EM GESTANTES****Benefícios**

1. Após responder algumas perguntas, você será examinada por um especialista que coletará material cérvico-vaginal para exames de laboratório e que servirão para identificar doenças que podem afetar a sua saúde, mesmo que você não esteja sentindo nada de anormal.
2. Todas as informações prestadas por você ou seu responsável legal serão confidenciais.
3. Caso seja identificada alguma infecção, você receberá orientação para tratamento adequado.
4. O material ficará armazenado para confirmação de resultado duvidoso.

Riscos

O exame ginecológico não causará nenhum dano ao bebê, mas pode causar desconforto a você. Caso não deseje participar do estudo, você será atendida normalmente de acordo com a rotina do serviço, e se quiser interromper sua participação, poderá fazê-lo no momento que desejar.

CONCORDO EM PARTICIPAR DO ESTUDO, NAS CONDIÇÕES ACIMA DESCRITAS.

Local: _____ Data: ____/____/____

Nome: _____

RG ou outra identificação: _____

Assinatura: _____